

**BEEINFLUSSUNG DER WIRKSTOFFFREISETZUNG
AUS KOLLOIDDISPERSEN LÖSUNGEN
VON TRI- UND TETRACYCLISCHEN
ANTIDEPRESSIVA UND NEUROLEPTIKA
DURCH VERÄNDERUNG IHRER
ASSOZIATIONSEIGENSCHAFTEN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

**Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität**

München

vorgelegt von

CHRISTOPH VON STEIN

aus Marktoberdorf

München 1985



**BEEINFLUSSUNG DER WIRKSTOFFFREISETZUNG
AUS KOLLOIDDISPERSEN LÖSUNGEN
VON TRI- UND TETRACYCLISCHEN
ANTIDEPRESSIVA UND NEUROLEPTIKA
DURCH VERÄNDERUNG IHRER
ASSOZIATIONSEIGENSCHAFTEN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

CHRISTOPH VON STEIN

aus Marktoberdorf

München 1985

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. K. Thoma

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. E. Reimann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.85

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung
von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für
Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-
Maximilians-Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. K. Thoma,

danke ich für die Auswahl des Themas, für die
wissenschaftliche Anleitung sowie die viel-
fältigen wertvollen Anregungen und Unter-
stützungen zum Fortgang meiner Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>E i n f ü h r u n g</u>	9
B. <u>E r g e b n i s s e d e r U n t e r - s u c h u n g e n</u>	16
I. Desaggregierung von Assoziaten der tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuro- leptika	16
1. Erhöhung der kritischen Mizellbildungs- konzentration	17
1.1 Einfluß von hydrotropen Stoffen unter- schiedlicher chemischer Struktur auf die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl	18
1.2 Einfluß von Nicotinamid auf die kri- tische Mizellbildungskonzentration wei- terer Antidepressiva und Neuroleptika . .	30
1.3 Einfluß der Milieubedingungen auf die desaggregierende Wirkung hydrotroper Verbindungen	31
1.4 Diskussion der Ergebnisse	34
2. Verminderung der Mizellgewichte durch Nicotinamid und Propandiol-1,2	40
II. Untersuchungen zur Mischmizellbildung von tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuro- leptika mit nichtionogenen Tensiden sowie zur Bindung an Polyvinylpyrrolidon	48
1. Mischmizellbildung mit Polysorbat 60 . . .	49
1.1 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Mischmizellbildung	49
1.2 Einfluß der chemischen Struktur der Arz- neistoffe auf die Mischmizellbildung . . .	54

1.3	Einfluß der Tensidkonzentration auf die Mischmizellbildung	58
1.4	Einfluß des pH-Wertes auf die Mischmizellbildung	58
1.5	Einfluß der Ionenstärke auf die Mischmizellbildung	62
1.6	Temperaturabhängigkeit der Mischmizellbildung	64
1.7	Verminderung der Mischmizellbildung durch Nicotinamid	66
1.8	Diskussion der Ergebnisse	68
2.	Mischmizellbildung von Amitriptylin-HCl mit verschiedenen Polyoxyethylenfettsäurederivaten	77
3.	Untersuchungen zur kritischen Mischmizellbildungskonzentration	81
4.	Bindung an Poloxamer 188	85
4.1	Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf das Bindungsverhalten	85
4.2	Einfluß der Tensidkonzentration auf das Bindungsverhalten	86
5.	Bindung an Polyvinylpyrrolidon	89
5.1	Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf das Bindungsverhalten	89
5.2	Einfluß der Hilfsstoffkonzentration auf das Bindungsverhalten	91
6.	Überprüfung der gelchromatographisch erhaltenen Werte durch vergleichende Untersuchungen mittels Gleichgewichtsdialyse	93

III. Beeinflussung der Freisetzung von tri- und tetra-	
cyclischen Antidepressiva und Neuroleptika aus	
mizellaren und mischmizellaren Lösungen	95
1. Freisetzung aus mizellaren Lösungen	96
1.1 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf	
die Freisetzungsgeschwindigkeit	97
1.2 Temperaturabhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit	100
1.3 Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit	
durch Propandiol-1,2	103
1.4 Diskussion der Ergebnisse	105
2. Freisetzung aus mischmizellaren Lösungen . .	110
2.1 Einfluß der Tensidkonzentration auf die	
Freisetzungsgeschwindigkeit	110
2.2 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf	
die Freisetzungsgeschwindigkeit	114
2.3 Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit von der chemischen Struktur des Tensids	115
2.4 Temperaturabhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit	117
2.5 Diskussion der Ergebnisse	119
3. Anwendungsmöglichkeiten der Freisetzungsteuerung bei der Entwicklung peroraler Darreichungsformen und von Depotinjektionslösungen	123
C. <u>Experimenteller Teil</u>	125
I. Angaben zu den verwendeten Arzneistoffen, Hilfsstoffen und Reagenzien	125
II. Untersuchungen zum Assoziationsverhalten	127
1. Nachweis der kritischen Mizellbildungskonzentration	127

1.1	Tensiometrische Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration	127
1.2	Spektralphotometrische Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration	131
2.	Bestimmung von Mizellgewichten mit Hilfe von Streulichtmessungen	134
2.1	Bestimmung des Brechungsindex	134
2.2	Bestimmung des Brechungsinkrementes	135
2.3	Messung der Trübung	137
III.	Untersuchungen zum Bindungsverhalten	142
1.	Gelchromatographische Messungen	142
1.1	Durchführung der Untersuchungen	142
1.2	Bestimmung des mischmizellar gebundenen Anteils	144
2.	Untersuchungen mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse	147
2.1	Beschreibung der Versuchsanordnung	147
2.2	Bestimmung des gebundenen Anteils	148
IV.	Untersuchungen zum Freisetungsverhalten	150
1.	Festlegung der Versuchsbedingungen	150
2.	Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit	152
D.	<u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	156
E.	<u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	161

A. E i n f ü h r u n g

Viele Arzneistoffe zeigen in wäßriger Lösung das typische Verhalten grenzflächenaktiver Verbindungen. Sie erniedrigen die Oberflächenspannung, reichern sich an Grenzflächen an und bilden oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration Assoziate, die aus zahlreichen Einzelmolekülen bestehen. Durch diese Kolloidassoziation können sich bei der Herstellung von Arzneimitteln schwerwiegende Probleme ergeben (4,11).

Selbstassoziation und Mischmizellbildung solcher Arzneistoffe mit Tensiden können unter anderem die pharmazeutische und biologische Verfügbarkeit sowie physikalisch-chemische Stoffeigenschaften und deren Auswirkungen auf die Stabilität verändern (4,11).

Bei Lokalanästhetika konnten beispielsweise assoziationsbedingte Veränderungen des Wirkungsprofils und der Wirkungsdauer nachgewiesen werden (2,3). Die Mischmizellbildung dieser Arzneistoffe mit nichtionogenen Tensiden kann ebenso wie bei kationenaktiven Antiseptika bis zum vollständigen Wirkungsverlust führen (2,3,34,35). Entsprechende Untersuchungen mit Antihistaminika (15), Tyrothricin (96) und α -Aescin (16,65) ergaben vergleichbare Befunde. Durch Bildung von Mischassoziaten mit Tensiden können bei festen oralen Darreichungsformen mit Chlorpromazin-HCl und Chlorpheniramin die pharmazeutische und biologische Verfügbarkeit verschiedenartig beeinflusst werden. Während die Freisetzungsgeschwindigkeit bei beiden grenzflächenaktiven Wirkstoffen durch Tenside erheblich beschleunigt wird, nimmt die Bioverfügbarkeit unter dem Einfluß der Mischmizellbildung deutlich ab, bzw. bleibt unverändert (42,97).

Bei tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika wurden solche Phänomene bislang kaum untersucht, obwohl auch diese Arzneistoffe eine starke Assoziationstendenz aufweisen (6,8). Bei strukturverwandten Phenothiazinderivaten wurden jedoch in Gegenwart nichtionogener Tenside ausgeprägte mischmizellare Bindungsraten gefunden (39,40).



Befunde über den Einfluß von grenzflächenaktiven Gallensalzen auf die gastro-intestinale Resorption von Imipramin-HCl deuten ferner darauf hin, daß die bei oraler Gabe von tri- und tetracyclischen Psychopharmaka häufig stark verminderte Bioverfügbarkeit nicht nur durch einen first-pass-Effekt, sondern möglicherweise auch durch unvollständige Resorption aufgrund mischmizellarer Wechselwirkungen verursacht wird (67).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, das Assoziationsverhalten tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika unter dem Einfluß mischmizellbildender nichtionogener Tenside und desaggregierender hydrotroper Hilfsstoffe zu untersuchen.

Am Beispiel des besonders stark assoziierenden Flupenthixoldi HCl sollte die Veränderung der Assoziationstendenz durch eine größere Anzahl verschiedener hydrotroper Stoffe vergleichend untersucht werden. Zur Aufklärung von Einflüssen der Arzneistoffstruktur sowie der Milieubedingungen auf die Desaggregation sollte eine Reihe von weiteren Verbindungen in die Untersuchungen einbezogen werden.

Gelchromatographische Untersuchungen sollten Aufschluß darüber geben, in welchem Umfang Antidepressiva und Neuroleptika von nichtionogenen, bei der Arzneimittelherstellung verwendeten Tensiden mischmizellar gebunden werden. Von besonderem Interesse war dabei die Frage, ob Mischmizellbildung Ausgangspunkt einer gezielten Verzögerung der Freisetzung bei Depotinjektionslösungen sein kann. In diesem Zusammenhang erschien es notwendig, Einflüsse der chemischen Struktur und der Konzentration beider Bindungspartner aufzuklären.

Ferner sollten die gelchromatographisch erhaltenen Meßwerte durch vergleichende Untersuchungen mittels Gleichgewichtsdialyse überprüft werden.

Die Befunde zur Mischmizellbildung sollten schließlich zu weiteren physikalisch-chemischen Eigenschaften der Arzneistoffe in Beziehung gesetzt und mit der Bindungsaffinität

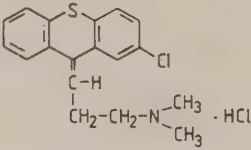
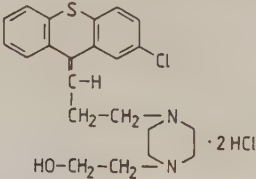
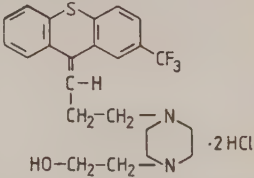
gegenüber Arzneihilfsstoffen wie Polyvinylpyrrolidon verglichen werden.

Durch Untersuchungen zur kritischen Mischmizellbildungskonzentration sollte geklärt werden, inwieweit bereits submizellare Arzneistoff- und Tensidkonzentrationen zur Bildung von Mischassoziaten befähigt sind. Ein weiteres Teilgebiet der Arbeit galt der Aufklärung von Einflüssen der Milieubedingungen, der Temperatur sowie des Zusatzes von desaggregierenden Verbindungen auf die Mischmizellbildung.

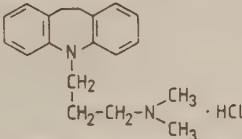
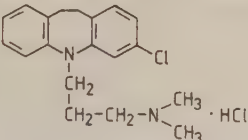
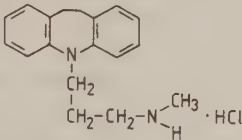
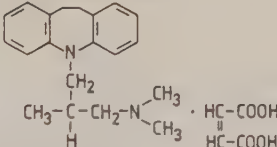
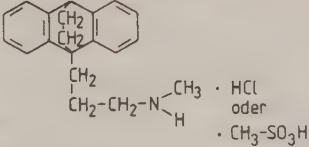
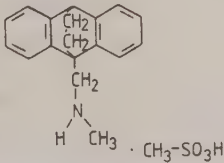
Zur Beurteilung möglicher galenischer Nutzenwendungen sollten am Beispiel von drei ausgewählten Arzneistoffen Auswirkungen des Assoziationsverhaltens auf die Freisetzung der Wirkstoffe untersucht werden.

Dabei war insbesondere der Einfluß desaggregierend wirkender Hilfsstoffe auf die Diffusionsgeschwindigkeit der Arzneistoffe zu prüfen. Umgekehrt interessierte ein möglicher Einsatz der Mischmizellbildung mit nichtionogenen Tensiden als Verzögerungsprinzip für die Freisetzung tri- und tetracyclischer Psychopharmaka.

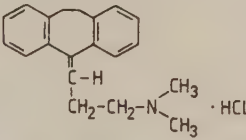
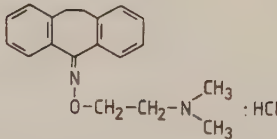
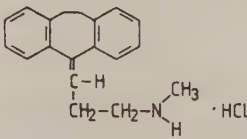
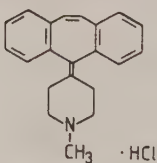
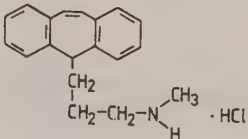
In die Untersuchungen wurden 3 Neuroleptika, 14 Antidepressiva und ein Tranquilizer einbezogen (Tab. 1-4).

Thioxanthenderivate		
Verbindung	Struktur	Molare Masse [g·mol ⁻¹]
Chlorprothixen-HCl z.B. Truxal®		352,32
Clopenthixol-di HCl z.B. Ciatyl®		473,91
Flupenthixol-di HCl z.B. Fluanxol®		507,46

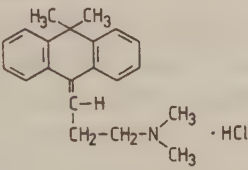
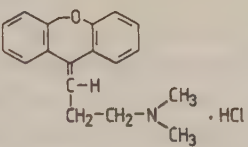
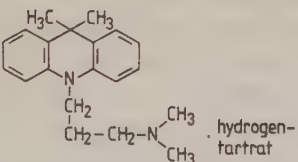
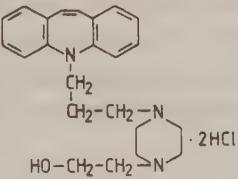
Tab. 1 Übersicht der untersuchten Thioxanthenderivate

Iminodibenzyllderivate		
Verbindung	Struktur	Molare Masse [g·mol ⁻¹]
Imipramin-HCl z.B. Tofranil®		316,86
Clomipramin-HCl Anafranil®		351,33
Desipramin-HCl z.B. Pertofran®		302,83
Trimipramin-maleat z.B. Stangyl®		410,51
Dibenzobicyclooctadienderivate		
Maprotilin-HCl und methansulfonat Ludiomil®		313,86 373,51
Benzoctamin-methan- sulfonat Tacitin®		345,5

Tab. 2 Übersicht der untersuchten Iminodibenzyl- und
Dibenzobicyclooctadienderivate

Dibenzocycloheptadienderivate		
Verbindung	Struktur	Molare Masse [g·mol ⁻¹]
Amitriptylin-HCl z.B. Laroxyl®		313,85
Noxiptilin-HCl Agedal®		330,86
Nortriptylin-HCl z.B. Acetexa®		299,83
Dibenzocycloheptatrienderivate		
Cyproheptadin-HCl z.B. Nuran®		350,89
Protriptylin-HCl z.B. Maximed®		299,83

Tab. 3 Übersicht der untersuchten Dibenzocycloheptadien- und Dibenzocycloheptatrienderivate

Verbindungen unterschiedlicher Grundstruktur		
Verbindung	Struktur	Molare Masse [g·mol ⁻¹]
Melitracen-HCl z.B. Trausabun®		327,88
Doxepin-HCl z.B. Aponal®		315,83
Dimetacrin- hydrogentartrat Istonil®		444,51
Opipramol-di HCl z.B. Insidon®		436,4

Tab. 4 Übersicht der untersuchten Verbindungen unterschiedlicher Grundstruktur

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Desaggregation von Assoziaten der tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika

Das Assoziationsverhalten amphiphiler Arzneistoffe kann sowohl die pharmakokinetischen Eigenschaften als auch das pharmazeutisch-technologische Verhalten der Substanzen in vielfältiger Weise beeinflussen (4).

So wird beispielsweise die Transportrate des Phenothiazin-derivates Thioridazin-HCl durch Cellophanmembranen aufgrund der Mizellbildung in elektrolythaltiger Lösung stark herabgesetzt (1).

Eine Verminderung der Diffusionsfähigkeit mizellarer Arzneistoffe wird auch im Zusammenhang mit der Bioverfügbarkeit von Lokalanästhetika bestätigt. Dabei wird die Wirksamkeit dieser Verbindungen durch Kolloidassoziation in der Regel stark vermindert. Gleichzeitig kommt es aufgrund der Mizellbildung jedoch auch zu einer deutlichen Verlängerung der Wirkungs-dauer (2,3). Eine vergleichbare Tendenz ergab sich bei Untersuchungen zum Assoziations- und Resorptionsverhalten von α -Aescin-Natrium (95,65).

Auswirkungen der Kolloidassoziation auf die Stabilität von Arzneimitteln lassen sich in etwa folgendermaßen zusammenfassen: Während die physikalische Stabilität in der Regel vermindert wird, kann die chemische Stabilität sowohl verbessert, in bestimmten Fällen jedoch auch nachteilig beeinflusst werden (4).

Assoziation vermag auch eine Reihe weiterer Faktoren, wie zum Beispiel das Bindungsverhalten gegenüber Hilfsstoffen oder die Freisetzung aus Depotarzneiformen zu verändern.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten deshalb das Ziel, das von THOMA und ALBERT (5-8) bereits beschriebene Assoziationsverhalten tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika durch eine Studie über die Desaggregierungsmöglichkeit solcher Arzneistoffe zu ergänzen.

1. Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration

Die Desaggregation mizellarer Verbindungen wird von einer Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration begleitet, deren Ausmaß eine Beurteilung der Effektivität des jeweiligen Hilfsstoffs erlaubt.

Eine Verschiebung der c_k zu höheren Konzentrationen, und damit eine Abnahme der Assoziationstendenz konnte bei ionogenen und nichtionogenen Tensiden vor allem durch Zusatz von Harnstoff, Dioxan oder kurzkettiger aliphatischer Alkohole und Säureamide erzielt werden (9-12).

Bei Arzneistoffen wurden ähnliche Einflußnahmen von THOMA und Mitarbeitern an Verbindungen aus dem Kreis der Phenothiazinderivate, der Antihistaminika und der Lokalanästhetika sowie bei α -Aescin und den früher therapeutisch genutzten Bisazofarbstoffen eingehend untersucht (2,3,13-17).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zunächst, am Beispiel einer Substanz die desaggregierenden Eigenschaften einer möglichst breiten Auswahl hydrotroper Verbindungen zu untersuchen. Als besonders geeignet erschien in diesem Zusammenhang das Neuroleptikum Flupenthixol-di HCl, weil es bei den bisherigen Untersuchungen zusammen mit Clopenthixol-di HCl die stärkste Assoziationstendenz zeigte (5,6,8). Die desaggregierenden Einflüsse konnten auf diese Weise über einen weiten Konzentrationsbereich verfolgt werden.

Ferner sollten Einflüsse der Milieubedingungen sowie der Meßmethode zur Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration untersucht werden.

1.1 Einfluß von hydrotropen Stoffen unterschiedlicher chemischer Struktur auf die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden von den aliphatischen Alkoholen Ethanol, Propanol-1, Ethylenglycol, Propan-diol-1,2 und Glycerin ausgewählt. Aus der Reihe der aliphatischen Säureamide wurden Acetamid, N-Methylacetamid, N,N-Dimethylacetamid, N,N-Diethylacetamid und Dimethylformamid sowie die strukturverwandten Verbindungen Harnstoff und Urethan eingesetzt. Außerdem wurden Nicotinamid als Beispiel für ein heteroaromatisches Säureamid, Polyvinylpyrrolidon und Hydroxyethyltheophyllin als ringförmige Verbindungen mit einer bzw. mehreren N-CO-Gruppen, sowie Diethylenglycolmonoethylether in die Untersuchungen miteinbezogen.

Um Veränderungen der Assoziationseigenschaften aufgrund einer Verschiebung des pH-Wertes möglichst auszuschließen, wurden alle Messungen in Acetatpuffern pH 5,0; $I = 0,154$ durchgeführt (113). Unter diesen Bedingungen liegt ein Stickstoffatom von Flupenthixol-di HCl fast völlig, das andere dagegen nahezu undissoziiert vor.

Die Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration wurde tensiometrisch sowie spektralphotometrisch durchgeführt.

Bei der tensiometrischen Bestimmungsmethode fällt die Oberflächenspannung mit zunehmender Konzentration rasch auf einen konstanten Endwert ab (Abb. 1). Häufig wird mit Erreichen der c_k aber auch ein Minimum der Oberflächenspannung beobachtet. Als mögliche Ursachen für dieses Phänomen werden eine Übersättigung der Oberfläche mit Arzneistoffmonomeren sowie die Solubilisation von Verunreinigungen diskutiert (18,19).

Die spektralphotometrische Bestimmungsmethode beruht auf der häufig beobachteten Zunahme des Extinktionskoeffizienten oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (Abb. 2).

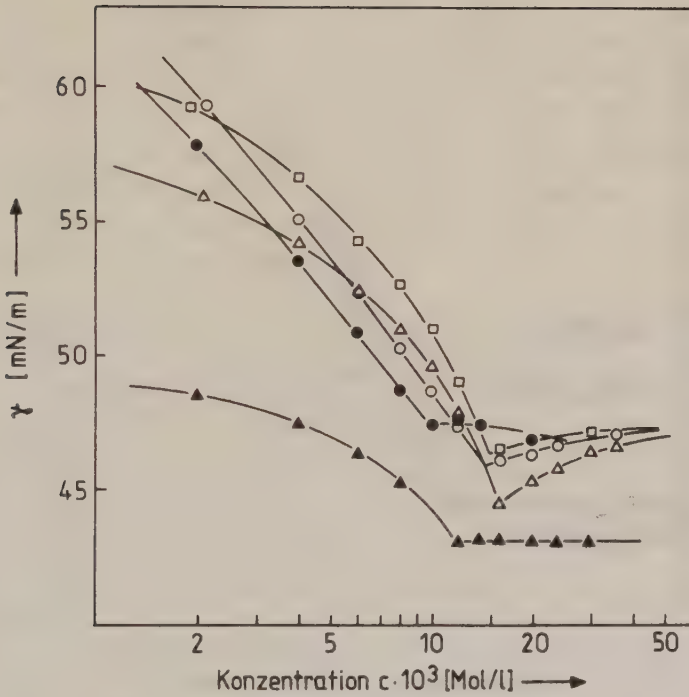


Abb. 1 Tensiometrischer Nachweis der kritischen Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ unter Zusatz verschiedener Alkohole ($c = 2 \text{ Mol/l}$)

- ohne Zusatz
- Ethylenglycol
- Glycerin
- ▲- Ethanol
- △- Propandiol-1,2

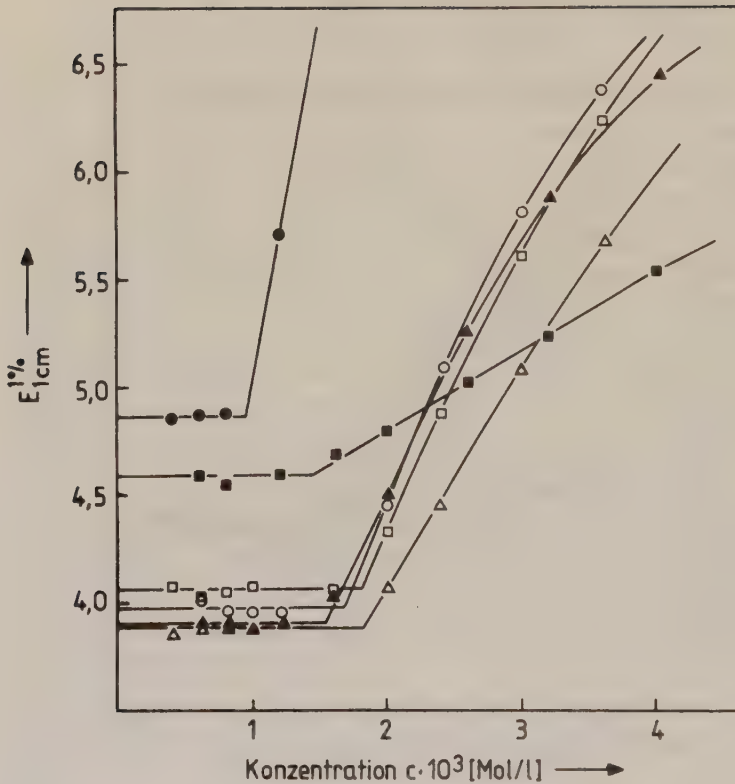


Abb. 2 Spektralphotometrischer Nachweis der kritischen Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ unter Zusatz verschiedener Alkohole ($c = 2 \text{ Mol/l}$)

- ohne Zusatz ($\lambda = 350 \text{ nm}$)
- ▲- Ethanol ($\lambda = 352 \text{ nm}$)
- Propanol-1 ($\lambda = 352 \text{ nm}$)
- Ethylenglycol ($\lambda = 352 \text{ nm}$)
- △- Propandiol-1,2 ($\lambda = 352 \text{ nm}$)
- Glycerin ($\lambda = 352 \text{ nm}$)

Einfluß von Alkoholen

Zur vergleichenden Untersuchung der desaggregierenden Wirkung verschiedener Alkohole wurde die Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration gemessen, welche durch jeweils 2 Mol/l Alkohol bewirkt wird. Als Maßzahl diente der Quotient aus der erhöhten kritischen Mizellbildungskonzentration (c_k) und derjenigen ohne Zusatz eines hydrotropen Stoffes (c_{k0}).

Die c_{k0} wurde sowohl tensiometrisch als auch spektralphotometrisch mit $0,98 \cdot 10^{-3}$ Mol/l oder 0,05% bestimmt und zeigte damit eine sehr gute Übereinstimmung mit den von THOMA und ALBERT ermittelten Werten (6).

Hydrotroper Stoff $c = 2 \text{ Mol/l}$	c_k [Mol/l] tensiometrisch	$\frac{c_k}{c_{k0}}$	c_k [Mol/l] spektralphotometrisch	$\frac{c_k}{c_{k0}}$
Ethanol	$1,19 \cdot 10^{-3}$	1,22	$1,53 \cdot 10^{-3}$	1,56
Propanol-1	-	-	$1,43 \cdot 10^{-3}$	1,46
Ethylenglycol	$1,43 \cdot 10^{-3}$	1,46	$1,67 \cdot 10^{-3}$	1,7
Propandiol-1,2	$1,58 \cdot 10^{-3}$	1,62	$1,81 \cdot 10^{-3}$	1,85
Glycerin	$1,49 \cdot 10^{-3}$	1,52	$1,79 \cdot 10^{-3}$	1,83

Tab. 5 Einfluß von ein- und mehrwertigen Alkoholen auf die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, bewirken alle untersuchten Alkohole in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ eine Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl. Zwischen den tensiometrisch und spektralphotometrisch ermittelten Werten besteht eine gute Übereinstimmung, wobei alle photometrischen Werte etwas höher liegen.

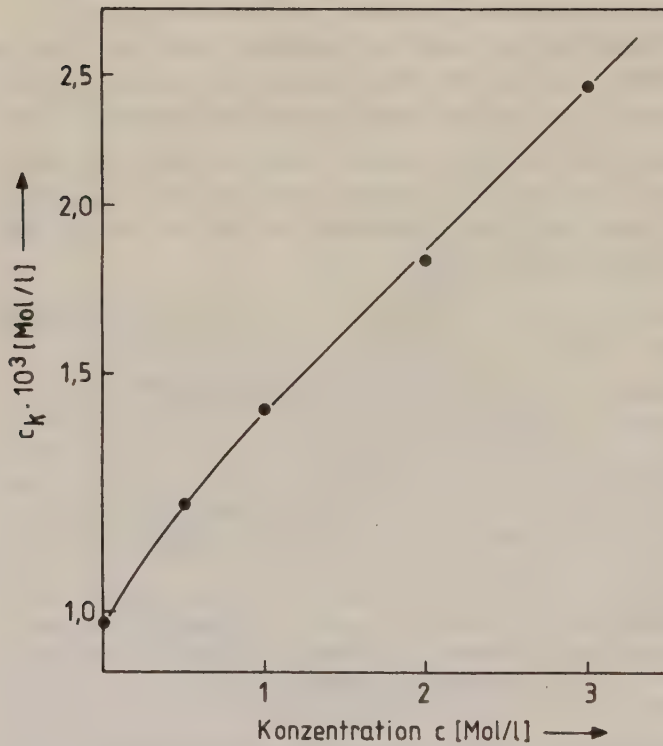


Abb. 3 Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl durch steigende Konzentrationen an Propandiol-1,2 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$; spektral-photometrische Messungen)

In Gegenwart von Propanol-1 war eine tensiometrische Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration nicht möglich, da schon die Mischung von Acetatpuffer und Propanol-1 ohne Zusatz von Flupenthixol-di HCl eine Oberflächenspannung von nur noch 33,0 mN/m aufwies, und der Arzneistoff keine weitere Erniedrigung bewirken konnte.

Ein Vergleich der Resultate in Tab. 5 zeigt, daß die mehrwertigen Alkohole die c_k von Flupenthixol-di HCl stärker erhöhen als die einwertigen Alkohole.

Im einzelnen lassen die Ergebnisse folgende Einflüsse erkennen: Die Verlängerung des Ethanolmoleküls um eine CH_2 -Gruppe zum Propanol-1 bewirkt eine leichte Abschwächung der desaggregierenden Wirkung. Dagegen nimmt die Erhöhung der c_k durch Einführung einer zusätzlichen OH-Gruppe deutlich zu, wie ein Vergleich der Werte für Ethanol und Ethylenglycol sowie für Propanol-1 und Propandiol-1,2 zeigt. Die Einführung einer dritten OH-Gruppe im Propandiol-1,2-Molekül bewirkt jedoch keine weitere Steigerung der desaggregierenden Eigenschaften mehr.

Für die am stärksten desaggregierend wirkende Verbindung Propandiol-1,2 wurde zusätzlich der Einfluß der Konzentration auf das Ausmaß der c_k -Erhöhung untersucht. Dabei ergab sich eine weitgehend lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der kritischen Mizellbildungskonzentration und der Konzentration von Propandiol-1,2 (Abb. 3).

Einfluß von aliphatischen Säureamiden sowie von Harnstoff und Urethan

Zur Bestimmung der desaggregierenden Eigenschaften aliphatischer Säureamide sowie von Harnstoff und Urethan wurde das Ausmaß der c_k -Erhöhung ermittelt, welches von 1 Mol/l der jeweiligen Substanz bewirkt wird. Als Maßzahl diente wiederum der Quotient aus c_k und c_k^0 .

Wie aus Tab. 6 hervorgeht, erhöhen alle untersuchten Verbindungen die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupen-

Hydrotroper Stoff c = 1 Mol/l	c _k [Mol/l] tensiometrisch	$\frac{c_k}{c_{k^0}}$	c _k [Mol/l] spektrophotometrisch	$\frac{c_k}{c_{k^0}}$
Acetamid	$1,82 \cdot 10^{-3}$	1,86	$1,70 \cdot 10^{-3}$	1,74
N-Methylacetamid	$1,79 \cdot 10^{-3}$	1,83	$3,01 \cdot 10^{-3}$	3,07
N,N-Dimethylacetamid	$2,50 \cdot 10^{-3}$	2,55	$4,28 \cdot 10^{-3}$	4,37
Dimethylformamid	$2,81 \cdot 10^{-3}$	2,87	$3,71 \cdot 10^{-3}$	3,78
N,N-Diethylacetamid	$4,15 \cdot 10^{-3}$	4,24	-	-
Harnstoff	$1,40 \cdot 10^{-3}$	1,43	$1,47 \cdot 10^{-3}$	1,50
Urethan	$2,41 \cdot 10^{-3}$	2,46	$2,50 \cdot 10^{-3}$	2,55

Tab. 6 Einfluß von aliphatischen Säureamiden sowie von Harnstoff und Urethan auf die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl in Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154

thixol-di HCl. In Gegenwart von N,N-Diethylacetamid konnte die c_k spektralphotometrisch nicht bestimmt werden, weil im Bereich der kritischen Mizellbildungskonzentration nur eine äußerst geringe Veränderung des Extinktionskoeffizienten auftrat.

Während bei Acetamid, Harnstoff und Urethan die mit beiden Meßmethoden erzielten Werte eine sehr gute Übereinstimmung zeigen, werden bei N-Methylacetamid, Dimethylformamid und N,N-Dimethylacetamid größere Unterschiede sichtbar.

Zwischen der chemischen Struktur der untersuchten Verbindungen und dem Ausmaß der desaggregierenden Wirkung können folgende Beziehungen hergestellt werden: Wie aus den Werten für N,N-Dimethylacetamid und Dimethylformamid ersichtlich ist, führt die Dimethylierung des Stickstoffatoms zu einer deutlichen Verstärkung der desaggregierenden Wirkung, wogegen die

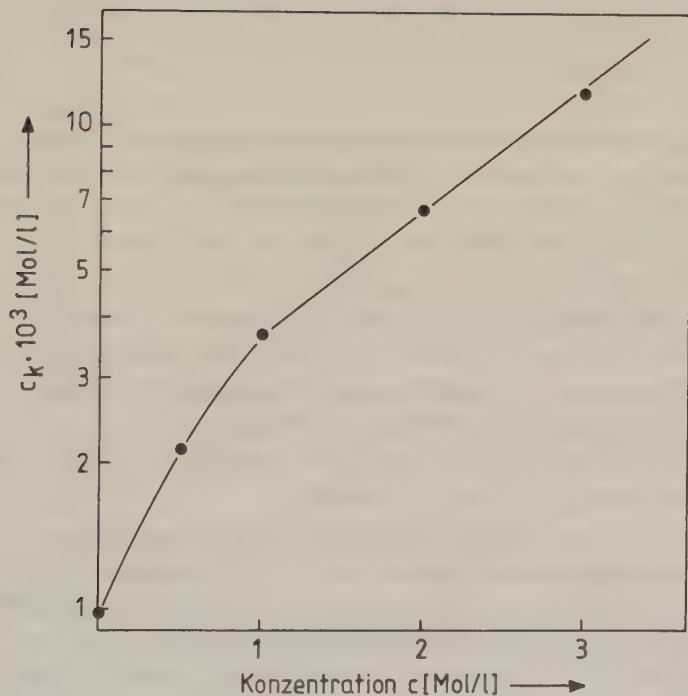


Abb. 4 Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl durch steigende Konzentrationen von Dimethylformamid (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$; spektral-photometrische Messungen)

Auswirkungen der einfachen N-Methylierung bei Acetamid nicht eindeutig zugeordnet werden können. Ein Austausch der Methylsubstituenten gegen Ethylgruppen bewirkt eine weitere signifikante Steigerung der c_k -erhöhenden Eigenschaften. Der Ersatz des Wasserstoffatoms durch eine Methylgruppe beim Übergang von Dimethylformamid auf N,N-Dimethylacetamid hat demgegenüber keine wesentliche Änderung der desaggregierenden Eigenschaften zur Folge.

Ein Vergleich der Werte von Acetamid, Harnstoff und Urethan zeigt, daß der Austausch der Methylgruppe gegen eine Aminogruppe die c_k -erhöhende Wirkung vermindert, während der Übergang zum Carbaminsäurederivat Urethan mit einer deutlichen Zunahme verbunden ist.

Die Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration in Abhängigkeit von der Konzentration des hydrotropen Stoffes wurde am Beispiel von Dimethylformamid untersucht (Abb. 4). Dabei ergab sich ebenso wie bei Propandiol-1,2 eine weitgehend lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der c_k und der Konzentration an Dimethylformamid.

Beim Vergleich der desaggregierenden Wirkung von aliphatischen Säureamiden mit derjenigen der zuvor untersuchten Alkohole wird sichtbar, daß die Säureamide in einer Konzentration von 1 Mol/l die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl mindestens ebenso stark, meistens jedoch wesentlich stärker erhöhen als die Alkohole in einer Konzentration von 2 Mol/l. Eine Gegenüberstellung der jeweils effektivsten Verbindungen macht dies besonders deutlich: Während Propandiol-1,2 in einer Konzentration von 1 Mol/l die c_k von Flupenthixol-di HCl nur um den Faktor 1,4 erhöht, bewirkt die gleiche Konzentration an N,N-Diethylacetamid eine Anhebung auf den 4,24-fachen Wert.

Einfluß von hydrotropen Stoffen verschiedener Körperklassen

Nicotinamid, Hydroxyethyltheophyllin und Polyvinylpyrrolidon K 25 zeigten bereits bei entsprechenden Untersuchungen mit anderen Arzneistoffen in relativ niedriger Konzentration eine außerordentlich starke desaggregierende Wirkung (14-17). Sie wurden deshalb in etwa gleicher Konzentration für die vorliegenden Untersuchungen eingesetzt. Diethylenglycolmonoethylether wurde miteinbezogen, weil Flupenthixol-di HCl gegenüber nichtionogenen Tensiden auf Polyethylenglycolbasis eine sehr hohe Bindungsaffinität aufweist.

Hydrotroper Stoff	c_k [Mol/l] tensiometrisch	$\frac{c_k}{c_{k^0}}$	c_k [Mol/l] spektralphotometrisch	$\frac{c_k}{c_{k^0}}$
Nicotinamid				
0,1 Mol/l 1,22% [g/ml]	$1,98 \cdot 10^{-3}$	2,02	$2,11 \cdot 10^{-3}$	2,15
0,2 Mol/l 2,44% [g/ml]	$3,56 \cdot 10^{-3}$	3,63	$3,64 \cdot 10^{-3}$	3,72
Hydroxyethyltheophyllin				
0,1 Mol/l 2,20% [g/ml]	$2,00 \cdot 10^{-3}$	2,04	-	-
Diethylenglycolmonoethylether				
1 Mol/l 13,4 % [g/ml]	$2,00 \cdot 10^{-3}$	2,04	$2,08 \cdot 10^{-3}$	2,12
Polyvinylpyrrolidon K 25				
0,0225 Mol/l ¹⁾ 0,25%	$1,08 \cdot 10^{-3}$	1,10	$1,10 \cdot 10^{-3}$	1,12
0,1 Mol/l 1,12% [g/ml]	$1,55 \cdot 10^{-3}$	1,58	$1,66 \cdot 10^{-3}$	1,69

Tab. 7 Einfluß von hydrotropen Stoffen verschiedener Körperklassen auf die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl in Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154

¹⁾ bezogen auf das Molekulargewicht des monomeren Vinylpyrrolidon

Wie aus Tab. 7 hervorgeht, bewirken wiederum alle untersuchten Substanzen eine Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl, wobei die tensiometrisch und spektralphotometrisch ermittelten Werte sehr gut übereinstimmen.

In Gegenwart von Hydroxyethyltheophyllin konnte spektralphotometrisch keine c_k bestimmt werden, da im untersuchten Konzentrationsbereich nur eine äußerst geringfügige Veränderung des Extinktionskoeffizienten auftrat.

Am stärksten desaggregierend wirken Nicotinamid und Hydroxyethyltheophyllin. Hier genügt jeweils schon eine Konzentration von 0,1 Mol/l um die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl zu verdoppeln. Beide Substanzen sind damit etwa fünf- bis fünfzehnmal wirksamer als aliphatische Säureamide und sogar ungefähr zwanzig- bis vierzigmal wirksamer als aliphatische Alkohole.

Durch Diethylenglycolmonoethylether wird die c_k bei einer Konzentration von 1 Mol/l ebenfalls verdoppelt. Die desaggregierende Wirkung ist damit etwa zweifach höher als bei den mehrwertigen Alkoholen und liegt ungefähr im Bereich der aliphatischen Säureamide.

Polyvinylpyrrolidon K 25 erhöht die c_k von Flupenthixol-di HCl in einer Konzentration von 0,1 Mol/l bezogen auf das monomere Vinylpyrrolidon etwa halb so stark wie Nicotinamid und Hydroxyethyltheophyllin und gehört damit ebenfalls zu den wirksamsten desaggregierenden Verbindungen.

Am Beispiel von Nicotinamid wurde die Abhängigkeit der Desaggregation von der Konzentration des hydrotropen Stoffes untersucht. Wie aus Abb. 5 hervorgeht, nimmt die Erhöhung der c_k mit steigender Nicotinamidkonzentration wiederum deutlich zu.

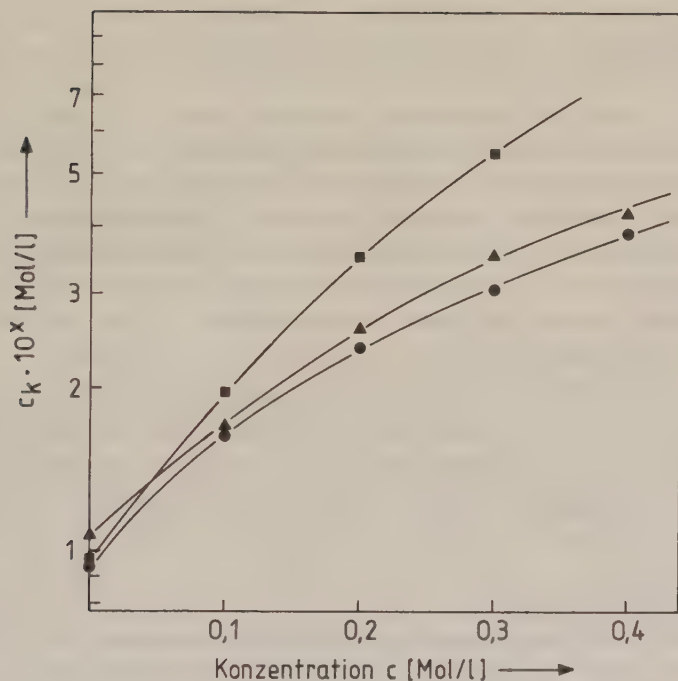


Abb. 5 Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration verschiedener Antidepressiva und Neuroleptika durch steigende Konzentrationen von Nicotinamid (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$; tensiometrische Messungen)

- Flupenthixol-di HCl ($x = 3$)
- ▲- Melitracen-HCl ($x = 2$)
- Clomipramin-HCl ($x = 2$)

1.2 Einfluß von Nicotinamid auf die kritische Mizellbildungskonzentration weiterer Antidepressiva und Neuroleptika

Da sich Nicotinamid als eine der wirksamsten Substanzen zur Desaggregation von Flupenthixol-di HCl erwiesen hatte, wurde sein Einfluß auf das Assoziationsverhalten weiterer tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika untersucht. Die Arzneistoffe wurden in der Weise ausgewählt, daß jede Grundkörperklasse durch mindestens eine Verbindung mit einer möglichst niedrigen kritischen Mizellbildungskonzentration vertreten war. Die Klassifizierung der c_k -erhöhenden Wirkung von jeweils 0,1 Mol/l Nicotinamid erfolgte in der zuvor beschriebenen Weise. Als Bezugspunkte dienten die von THOMA und ALBERT ermittelten c_k -Werte (6).

Arzneistoff	c_k [Mol/l] tensiometrisch	$\frac{c_k}{c_k^0}$	c_k [Mol/l] spektralphotometrisch	$\frac{c_k}{c_k^0}$
Flupenthixol-di HCl	$1,98 \cdot 10^{-3}$	2,02	$2,11 \cdot 10^{-3}$	2,15
Chlorprothixen-HCl	$1,20 \cdot 10^{-2}$	3,51	$1,11 \cdot 10^{-2}$	2,45
Amitriptylin-HCl	$2,10 \cdot 10^{-2}$	1,35	-	-
Protriptylin-HCl	$1,84 \cdot 10^{-2}$	1,31	$2,26 \cdot 10^{-2}$	1,16
Clomipramin-HCl	$1,65 \cdot 10^{-2}$	1,70	$2,16 \cdot 10^{-2}$	2,53
Maprotilin-HCl	$1,85 \cdot 10^{-2}$	1,32	-	-
Melitracen-HCl	$1,71 \cdot 10^{-2}$	1,60	$1,66 \cdot 10^{-2}$	1,55
Dimetacrin-hydrogentartrat	$1,30 \cdot 10^{-2}$	1,41	$1,14 \cdot 10^{-2}$	1,03

Tab. 8 Einfluß von 0,1 Mol/l Nicotinamid auf die Kolloidassoziation verschiedener Antidepressiva und Neuroleptika in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$

Wie aus Tab. 8 hervorgeht, erhöht Nicotinamid die kritische Mizellbildungskonzentration bei allen untersuchten Arzneistoffen. Für Amitriptylin-HCl und Maprotilin-HCl konnte spektralphotometrisch keine c_k bestimmt werden, da im Bereich der kritischen Mizellbildungskonzentration keine ausreichend deutliche Änderung des Absorptionsverhaltens auftrat.

Beim Vergleich der einzelnen Meßwerte fällt auf, daß die c_k -erhöhende Wirkung von Nicotinamid bei den meisten der untersuchten Arzneistoffe geringer ausgeprägt ist als bei Flupenthixol-di HCl. Lediglich bei der strukturverwandten Verbindung Chlorprothixen-HCl wird die c_k in noch stärkerem Maße erhöht.

Wie aus Abb. 5 ersichtlich ist, besteht bei Flupenthixol-di HCl, Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl in etwa dieselbe halblogarithmische Beziehung zwischen der kritischen Mizellbildungskonzentration und der Konzentration an Nicotinamid, wobei wiederum die wesentlich stärkere Erhöhung der c_k bei Flupenthixol-di HCl auffällt.

1.3 Einfluß der Milieubedingungen auf die desaggregierende Wirkung hydrotroper Verbindungen

Die Assoziationseigenschaften ionogener grenzflächenaktiver Verbindungen können durch den pH-Wert der Lösung, die Ionenstärke oder die Art des jeweiligen Elektrolyten erheblich beeinflußt werden. Bei den tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika ergeben sich hinsichtlich des Assoziationsverhaltens in physiologischer Kochsalzlösung und Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ die folgenden Unterschiede: Bei den Piperazinderivaten liegt die c_k im Durchschnitt um den Faktor 0,7 niedriger, während sie bei den Aminoverbindungen in der Regel um den Faktor 1,7 zunimmt. Aus diesem Grunde sollte auch die desaggregierende Wirkung hydrotroper Stoffe in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ und 0,9%iger Kochsalzlösung vergleichend untersucht werden.

Einfluß auf die Desaggregation von Flupenthixol-di HCl
durch hydrotrope Stoffe unterschiedlicher Grundstruktur

Um den Einfluß der Milieubedingungen in Abhängigkeit von der jeweiligen hydrotropen Verbindung zu überprüfen, wurde die c_k -erhöhende Wirkung von vier verschiedenen hydrotropen Stoffen bei Flupenthixol-di HCl in beiden Lösemedien ermittelt. Die Auswertung erfolgte wiederum über den Quotienten aus c_k und c_{k^0} .

Hydrotroper Stoff	Acetatpuffer pH 5,0 I = 0,154 c_k Mol/l	$\frac{c_k}{c_{k^0}}$	0,9% NaCl c_k Mol/l	$\frac{c_k}{c_{k^0}}$
Nicotinamid 0,1 Mol/l	$1,98 \cdot 10^{-3}$	2,02	$1,31 \cdot 10^{-3}$	0,94
N-Methylacetamid 1 Mol/l	$1,79 \cdot 10^{-3}$	1,83	$1,41 \cdot 10^{-3}$	1,03
Dimethylformamid 1 Mol/l	$2,81 \cdot 10^{-3}$	2,87	$4,75 \cdot 10^{-3}$	3,44
Propandiol-1,2 2 Mol/l	$1,78 \cdot 10^{-3}$	1,83	$3,57 \cdot 10^{-3}$	2,59

Tab. 9 Einfluß der Milieubedingungen auf die desaggregierende Wirkung von hydrotropen Stoffen unterschiedlicher Grundstruktur gegenüber Flupenthixol-di HCl (tensiometrische Bestimmungsmethode)

Die in Tab. 9 aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß die Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl durch die jeweiligen Milieubedingungen stark beeinflußt werden kann. Während Propandiol-1,2 in 0,9%iger NaCl-Lösung wesentlich stärker desaggregierend wirkt, wird die c_k durch Nicotinamid und N-Methylacetamid in diesem Medium so gut wie überhaupt nicht mehr erhöht.

Einfluß auf die desaggregierende Wirkung von Nicotinamid bei Antidepressiva und Neuroleptika unterschiedlicher Grundstruktur

Um die Beeinflussung der desaggregierenden Wirkung durch die Milieubedingungen bei verschiedenen Arzneistoffen beurteilen zu können, wurde die Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration ermittelt, welche durch jeweils 0,1 Mol/l Nicotinamid in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ und 0,9%iger Kochsalzlösung bewirkt wird. Die Arzneistoffe wurden nach

Arzneistoff	Acetatpuffer pH 5,0 $I = 0,154$ c_k [Mol/l]	$\frac{c_k}{c_{k0}}$	0,9% NaCl c_k [Mol/l]	$\frac{c_k}{c_{k0}}$
Flupenthixol-di HCl	$1,98 \cdot 10^{-3}$	2,02	$1,30 \cdot 10^{-3}$	0,94
Chlorprothixen- HCl	$1,20 \cdot 10^{-2}$	3,51	-	-
Amitriptylin-HCl	$2,10 \cdot 10^{-2}$	1,35	$1,65 \cdot 10^{-2}$	1,29
Protriptylin- HCl	$1,84 \cdot 10^{-2}$	1,31	$1,84 \cdot 10^{-2}$	1,38
Clomipramin-HCl	$1,65 \cdot 10^{-2}$	1,70	$8,55 \cdot 10^{-3}$	2,01
Melitracen-HCl	$1,71 \cdot 10^{-2}$	1,60	$1,22 \cdot 10^{-2}$	1,75
Dimetacrin-hy- drogentartrat	$1,30 \cdot 10^{-2}$	1,41	$8,60 \cdot 10^{-3}$	1,27

Tab. 10 Einfluß der Milieubedingungen auf die desaggregierende Wirkung von Nicotinamid gegenüber Antidepressiva und Neuroleptika unterschiedlicher Grundstruktur (tensiometrische Bestimmungsmethode)

den bereits beschriebenen Kriterien ausgewählt. Maprotilin-HCl wurde als Vertreter der tetracyclischen Dibenzobicyclo-octadienderivate nicht miteinbezogen, da bereits in reiner physiologischer Kochsalzlösung innerhalb der Löslichkeitsgrenzen keine c_k bestimmt werden konnte (6).

Wie die in Tab. 10 wiedergegebenen Resultate zeigen, besteht zwischen den beiden Lösemedien hinsichtlich der desaggregierenden Wirkung von Nicotinamid mit Ausnahme der beiden Thioxanthenderivate Flupenthixol-di HCl und Chlorprothixen-HCl kein großer Unterschied. Für Chlorprothixen-HCl konnte in 0,9%iger NaCl-Lösung unter Zusatz von Nicotinamid unterhalb der Löslichkeitsgrenze ($< 0,1\%$) keine kritische Mizellbildungskonzentration bestimmt werden.

1.4 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen, daß alle untersuchten hydrotropen Stoffe die c_k von Flupenthixol-di HCl in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ erhöhen. Das Ausmaß der Desaggregation hängt jedoch sehr ausgeprägt von der jeweils eingesetzten Verbindung ab. Beispielsweise genügen etwa $0,05 \text{ Mol/l}$ Nicotinamid um die c_k von Flupenthixol-di HCl in gleicher Weise zu erhöhen, wie durch Zusatz von 2 Mol/l Propanol-1. Insgesamt nimmt die desaggregierende Wirkung in der Reihenfolge: niedere aliphatische Alkohole $<$ aliphatische Säureamide, Harnstoff, Urethan $<<$ Nicotinamid, Hydroxyethyltheophyllin, Polyvinylpyrrolidon deutlich zu.

Eine vergleichbare Tendenz ergibt sich aus Untersuchungen von THOMA und HERZFELDT mit dem Oberflächenanästhetikum Hydroxypolyethoxydodecan in Gegenwart von 0,9% Natriumchlorid. Lediglich Propanol-1 und N,N-Diethylacetamid lassen sich nicht ganz in das oben genannte Schema einordnen (2).

Auch Untersuchungen zur physikalischen Stabilität von Kongorotlösungen lassen dieselbe Reihenfolge erkennen: Während Ethanol, Propandiol-1,2 und Glycerin eine durch Kolloidassoziation verursachte Ausfällung des Bisazofarbstoffs nicht verhindern können, ist mit entsprechenden Konzentrationen an Harnstoff und Urethan eine Stabilisierung durch Verschiebung der c_k möglich. Mit Nicotinamid, Hydroxyethyltheophyllin und Polyvinylpyrrolidon kann derselbe Effekt jedoch bereits mit Konzentrationen erreicht werden, die bis um den Faktor 60 niedriger liegen (17).

Entsprechende Befunde bei Phenothiazinderivaten zeigen, daß beispielsweise die c_k von Thioridazin-HCl in 0,9%iger NaCl-Lösung durch 0,1 Mol/l Hydroxyethyltheophyllin um das 7fache erhöht wird. Die gleiche Konzentration an Nicotinamid bewirkt eine Verdoppelung der c_k , welche im Falle von Ethanol erst bei einem Anteil von 4 Mol/l eintritt (14).

Bei α -Aescin-Natrium wird die c_k in Gegenwart von 0,9% NaCl ebenfalls durch Hydroxyethyltheophyllin in wesentlich stärkerem Umfang erhöht als mit Hilfe von Harnstoff, N-Methylacetamid und Urethan (16).

Bei den tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika schwankt die c_k -erhöhende Wirkung von Nicotinamid sowohl in Acetatspuffer pH 5,0; $I = 0,154$, als auch in 0,9%iger NaCl-Lösung in relativ engen Grenzen.

Bei entsprechenden Untersuchungen mit Lokalanästhetika in Gegenwart von 0,9% NaCl unterschieden sich die Quotienten aus c_k und c_{k0} auf Zusatz von Nicotinamid bis um das 9fache und bei Polyvinylpyrrolidon K 25 sogar bis etwa um den Faktor 30 (2).

Diese Unterschiede können in erster Linie darauf zurückgeführt werden, daß die Lokalanästhetika im Gegensatz zu den hier untersuchten Arzneistoffen stark unterschiedliche chemische Strukturen aufweisen.

Die ausgeprägtere Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration durch Nicotinamid bei Flupenthixol-di HCl und Chlorprothixen-HCl in Acetatspuffer ist wahrscheinlich auf eine Erhöhung der Elektronendichte durch Einführung des Schwefelatoms in den mittleren Ring zurückzuführen, weil dadurch eine Komplexbildung mit der elektronenärmeren Verbindung Nicotinamid begünstigt wird (28).

Wird als Lösemedium statt Acetatspuffer pH 5,0; $I = 0,154$ 0,9%ige NaCl-Lösung eingesetzt, kommt es nur bei Flupenthixol-di und Chlorprothixen-HCl zu deutlichen Veränderungen des Desaggregierungsvermögens hydrotroper Verbindungen. Während im Falle von Flupenthixol-di HCl keine Erhöhung der c_k

durch Nicotinamid und N-Methylacetamid eintritt, sinkt bei Chlorprothixen-HCl das Löslichkeitsprodukt ab.

Bei Nicotinamid ist in erster Linie eine Erhöhung des pH-Wertes durch diese Verbindung als Ursache anzusehen. Wie aus Abb. 6 hervorgeht, wird der pH-Wert einer Lösung von 0,2% Flupenthixol-di HCl in 0,9%iger NaCl-Lösung durch Zusatz von 0,1 Mol/l Nicotinamid von 3,05 auf 4,85 erhöht. Auf diese Weise kommt es zu einer Veränderung der Dissoziationsverhältnisse, da die pK_a -Werte dieses Arzneistoffs mit 3,52 und 7,87 angegeben werden (7). Bei dem hinsichtlich aller Eigenschaften sehr ähnlichen Clopenthixol-di HCl (pK_a -Werte 3,62 und 7,74) würde die gefundene Erhöhung des pH-Wertes eine Halbierung der c_k bewirken (8), was im vorliegenden Fall durch die desaggregierenden Eigenschaften von Nicotinamid kompensiert wird.

Aus Abb. 6 ist ferner zu entnehmen, daß durch Nicotinamid auch bei Clomipramin-HCl eine ähnliche Erhöhung des pH-Wertes erfolgt. Der pK_a -Wert dieser Verbindung liegt jedoch mit 9,38 so hoch, daß diese Verschiebung keine wesentliche Veränderung der Dissoziationseigenschaften zur Folge hat.

Eine vergleichbare Erhöhung des pH-Wertes wurde von THOMA und ARNING bei einer 0,1%igen Thioridazin-HCl-Lösung in Gegenwart von 0,9% NaCl und 1% Nicotinamid nachgewiesen (14).

Der pH-Wert einer 0,2%igen Lösung von Flupenthixol-di HCl wird in Gegenwart von 0,9% NaCl durch 1 Mol/l N-Methylacetamid nur geringfügig um 0,25 Einheiten erhöht. Die fast nicht mehr vorhandene desaggregierende Wirkung kann damit nicht erklärt werden. Eine mögliche Ursache liegt jedoch in der bereits sehr niedrigen Oberflächenspannung von 46,0 mN/m der Lösung von 1 Mol/l N-Methylacetamid und 0,9% NaCl, da unter diesen Bedingungen die Kurve aus der Oberflächenspannung und dem Logarithmus der Konzentration schon vor Erreichen der c_k einen konstanten Wert annehmen könnte. Diese Hypothese wird auch durch vergleichende spektralphotometrische Messungen gestützt, da mit dieser Methode für die c_k ein Bereich von $3,9 - 4,9 \cdot 10^{-3}$ Mol/l ermittelt wurde, was einer Erhöhung um etwa das 3fache entspricht. Da ähnliche Phänomene zum Beispiel auch bei Propanol-1 und anderen hydrotropen Stoffen beobachtet

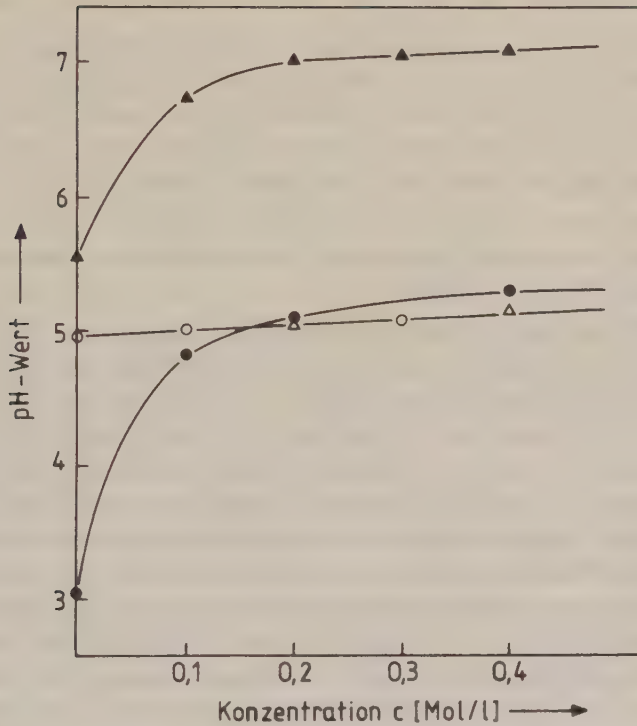


Abb. 6 Einfluß von Nicotinamid auf den pH-Wert verschiedener Arzneistofflösungen

- ▲- Clomipramin-HCl in Gegenwart von 0,9% NaCl
- △- Clomipramin-HCl in Acetatpuffer pH 5,0;
I = 0,54
- Flupenthixol-di HCl in Acetatpuffer
pH 5,0; I = 0,154
- Flupenthixol-di HCl in Gegenwart von
0,9% NaCl

wurden, sollten Untersuchungen zur Desaggregation von Assoziationskolloiden gleichzeitig mit verschiedenen Meßmethoden durchgeführt werden.

Als Ursache für die desaggregierende Wirkung hydrotroper Stoffe wird insbesondere ihre Fähigkeit zur Beeinflussung der Wasserstruktur angesehen. Während grenzflächenaktive Verbindungen im Bereich ihrer hydrophoben Molekülanteile die Struktur des Wassers vermehren, bewirken hydrotrope Stoffe einen Abbau dieser sogenannten "Eisbergstrukturen" und vermindern auf diese Weise die Neigung zur Ausbildung hydrophober Wechselwirkungen.

Solche Einflußnahmen werden auch für die im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen verwendeten mehrwertigen Alkohole, die aliphatischen Säureamide, sowie bei Harnstoff und Urethan als Ursache der desaggregierenden Wirkung beschrieben (9-12, 20-23). Dabei gilt eine Penetration dieser Substanzen ins Innere der Mizellen als wenig wahrscheinlich (9,20-23). Dennoch können solche Wechselwirkungen nicht völlig ausgeschlossen werden (24). Fehlende Korrelationen zwischen der desaggregierenden Wirkung und weiteren Parametern der jeweiligen Lösung wie zum Beispiel der Dielektrizitätskonstanten oder der Oberflächenspannung können ebenfalls als Hinweis auf solche möglicherweise vorhandenen direkten Wechselwirkungen der Arzneistoffe mit den hydrotropen Verbindungen gewertet werden.

Einwertige aliphatische Alkohole können nicht nur strukturbrechend wirken, sondern auch in die Palisadenschicht der Mizellen eingebaut werden (20-22). Aus diesem Grunde kann die kritische Mizellbildungskonzentration sowohl erhöht, als auch erniedrigt werden. Von besonderer Bedeutung scheint in diesem Zusammenhang der Elektrolytgehalt der Lösung zu sein. In Gegenwart niedriger bis mittlerer Konzentrationen kurzkettiger Alkohole konnte bei ionogenen Tensiden in elektrolytfreier Lösung häufig eine Erniedrigung der c_k beobachtet werden, wogegen in elektrolythaltiger Lösung bereits etwa 20% Propanol-1 zur vollständigen Desaggregation derselben Tenside genügen (25).

Bei Diethylenglycolmonoethylether erscheint es aufgrund seiner Strukturformel ebenfalls als möglich, daß ein Einbau in die Palisadenschicht der Mizellen erfolgen kann, da Antidepressiva und Neuroleptika in relativ hohem Maße von nichtionogenen Tensiden auf Polyethylenglycol-Basis mischmizellar gebunden werden. Die Verdoppelung der c_k von Flupenthixol-di HCl durch 1 Mol/l Diethylenglycolmonoethylether zeigt jedoch deutlich, daß solche Bindungsvorgänge das Vorhandensein größerer hydrophober Molekülanteile voraussetzen.

Auch Nicotinamid, Hydroxyethyltheophyllin und Polyvinylpyrrolidon besitzen strukturbrechende Eigenschaften (13,26,27). HÜTTENRAUCH und FRICKE fanden beispielsweise bei Nicotinamid verglichen mit Harnstoff und N-Methylacetamid eine wesentlich stärkere strukturvermindernde Wirkung und erklären damit die größere desaggregierende Wirkung dieser Verbindung gegenüber Natriumlaurylsulfat (13,26).

Andererseits wird jedoch auch eine Komplexbildung solcher hydrotroper Verbindungen mit Arzneistoffen häufig diskutiert. FAWZI und Mitarbeiter konnten zum Beispiel eine Komplexbildung von Nicotinamid mit heteroaromatischen Arzneistoffmolekülen nachweisen (28). Für Coffein und Polyvinylpyrrolidon wird eine Komplexbildung mit Phenothiazinderivaten beschrieben (29,30). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen konnte ebenfalls eine Bindung von Desipramin-, Amitriptylin-, und Melitracen-HCl an Polyvinylpyrrolidon nachgewiesen werden.

Die desaggregierende Wirkung der ein- und mehrwertigen aliphatischen Alkohole, der aliphatischen Säureamide sowie von Harnstoff und Urethan ist demnach bei den vorliegenden Untersuchungen auf eine Verminderung der Wasserstruktur zurückzuführen. Bei Nicotinamid, Hydroxyethyltheophyllin und Polyvinylpyrrolidon dürften die strukturbrechenden Eigenschaften jedoch durch eine direkte Wechselwirkung mit dem jeweiligen Arzneistoff ergänzt werden.

2. Verminderung des Mizellgewichtes durch Nicotinamid und Propandiol-1,2

Neben der kritischen Mizellbildungskonzentration ist insbesondere das Mizellgewicht (MG) beziehungsweise die Aggregationszahl (AZ) eine wichtige Kenngröße zur Beurteilung des Assoziationsverhaltens amphiphiler Arzneistoffe. Beide Parameter können durch hydrotrope Stoffe verschieden stark beeinflußt werden (2,14).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurde deshalb zunächst der Einfluß von Nicotinamid und Propandiol-1,2 auf das Mizellgewicht von Flupenthixol-di HCl überprüft. Außerdem wurde die Wirkung von Nicotinamid bei weiteren Arzneistoffen untersucht. Die Bestimmung des Mizellgewichtes erfolgte mit Hilfe von Streulichtmessungen (Abbn. 7-9).

Einfluß von Propandiol-1,2 und Nicotinamid auf das Mizellgewicht von Flupenthixol-di HCl

In Tab. 11 ist neben den Mizellgewichten und deren prozentualer Abnahme zum Vergleich auch die zuvor ermittelte Erhöhung der c_k aufgeführt. Die Ergebnisse zeigen, daß beide hydro-

Hydrotroper Stoff	c		$\frac{c_k}{c_{k0}}$	MG	AZ	ΔMG [%]
	[Mol/l]	[g/ml]				
	0	0	0	18.200	36	0
Propandiol-1,2	1	7,6	1,44	15.000	30	17,6
	2	15,2	1,85	13.900	27	23,6
	3	22,8	2,49	12.600	25	30,8
Nicotinamid	0,1	1,22	2,02	16.100	32	11,5
	0,2	2,44	3,63	15.100	30	17,0
	0,3	3,67	5,61	14.300	28	21,5

Tab. 11 Einfluß von Propandiol-1,2 und Nicotinamid auf das Mizellgewicht von Flupenthixol-di HCl in Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154

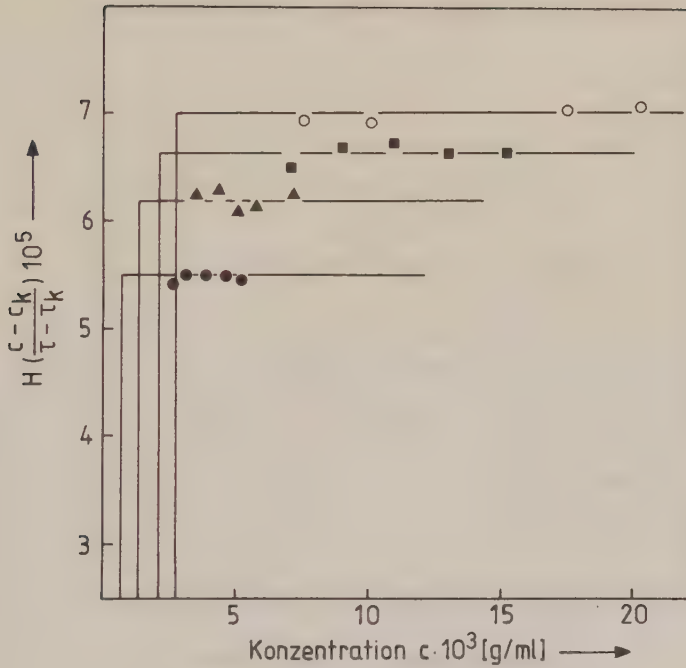


Abb. 7 Einfluß von Nicotinamid auf die Lichtstreuungsfunktion von Flupenthixol-di HCl (Acetatspuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- 0 Mol/l Nicotinamid
- ▲- 0,1 Mol/l Nicotinamid
- 0,2 Mol/l Nicotinamid
- 0,3 Mol/l Nicotinamid

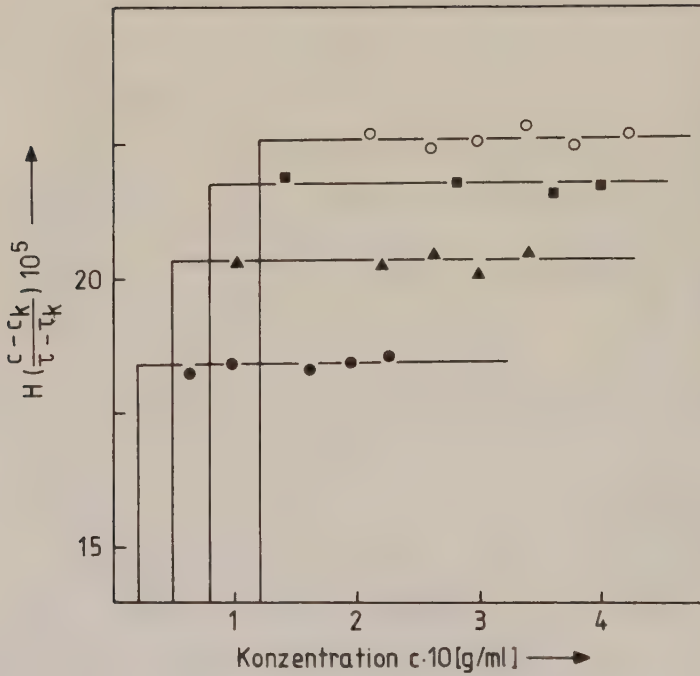


Abb. 8 Einfluß von Nicotinamid auf die Lichtstreuungsfunktion von Clomipramin-HCl (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- 0 Mol/l Nicotinamid
- ▲- 0,1 Mol/l Nicotinamid
- 0,25 Mol/l Nicotinamid
- 0,4 Mol/l Nicotinamid

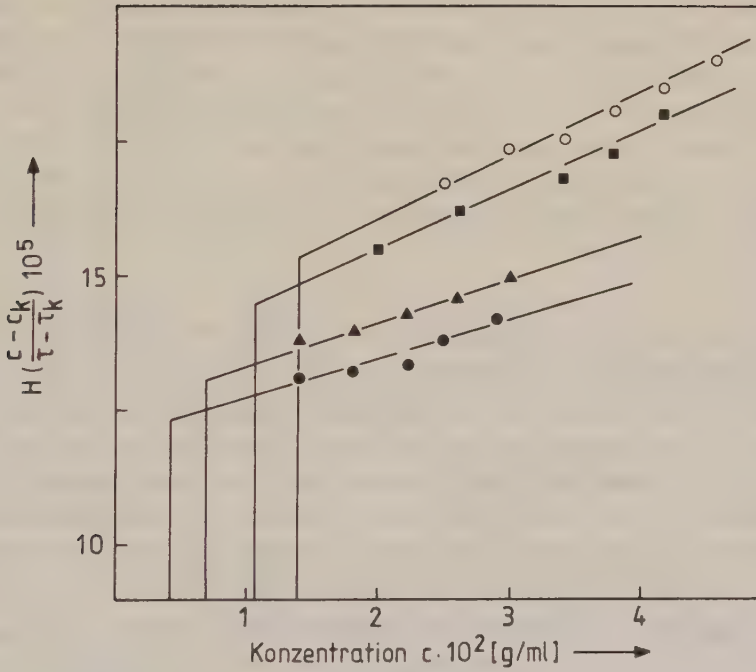


Abb. 9 Einfluß von Nicotinamid auf die Lichtstreuungsfunktion von Melitraceren-HCl (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- 0 Mol/l Nicotinamid
- ▲- 0,1 Mol/l Nicotinamid
- 0,25 Mol/l Nicotinamid
- 0,4 Mol/l Nicotinamid

tropen Verbindungen bei Flupenthixol-di HCl neben der Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration auch eine deutliche Erniedrigung des Mizellgewichtes beziehungsweise der Aggregationszahl bewirken.

Dabei fällt auf, daß Propandiol-1,2 das Mizellgewicht im Vergleich zu Nicotinamid wesentlich stärker herabsetzt, als aufgrund des Ausmaßes der c_k -Erhöhung zu erwarten wäre. So ist bei Propandiol-1,2 eine Erhöhung der c_k um den Faktor 1,44 mit einer Abnahme des Mizellgewichtes von 18.200 auf 15.000 verbunden, während bei Nicotinamid das Mizellgewicht erst bei einer c_k -Erhöhung um den Faktor 3,63 um etwa denselben Betrag fällt.

Einfluß von Nicotinamid auf das Mizellgewicht verschiedener Antidepressiva und Neuroleptika

Zur vergleichenden Untersuchung des Einflusses von Nicotinamid auf das Mizellgewicht verschiedener Verbindungen wurden drei Substanzen mit stark unterschiedlichem Mizellgewicht ausgewählt, bei denen schon durch relativ geringe Konzentrationen an Nicotinamid eine deutliche Erhöhung der kritischen Mizellbildungskonzentration hervorgerufen wird.

Wie aus Tab. 12 und Abb. 10 hervorgeht, wird absolut gesehen das Mizellgewicht von Flupenthixol-di HCl am stärksten erniedrigt. Ein Vergleich der jeweiligen prozentualen Abnahme läßt jedoch wesentlich geringere Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen erkennen. Zwischen der Erhöhung der c_k und der Abnahme des Mizellgewichtes besteht eine relativ gute Korrelation. Bei allen untersuchten Arzneistoffen wird außerdem das Mizellgewicht mit zunehmender Nicotinamidkonzentration in immer geringerem Ausmaß herabgesetzt, während die Erhöhung der c_k gleichzeitig zunimmt.

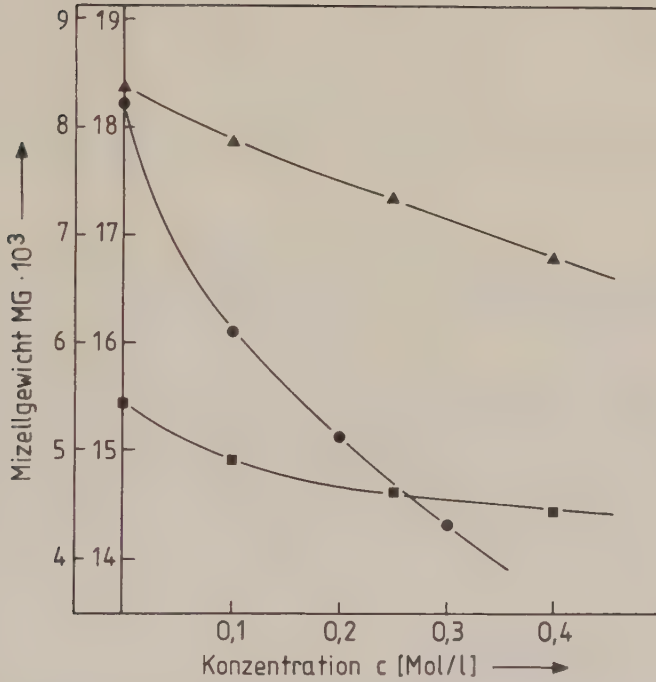


Abb. 10 Einfluß von Nicotinamid auf das Mizellgewicht von verschiedenen Antidepressiva und Neuroleptika (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Flupenthixol-di HCl (Ordinate $14-19 \cdot 10^3$)
- ▲- Melitracen-HCl (Ordinate $4-9 \cdot 10^3$)
- Clomipramin-HCl (Ordinate $4-9 \cdot 10^3$)

Arzneistoff	Nicotinamid		$\frac{c_k}{c_{k0}}$	MG	AZ	MG [%]
	[Mol/l]	[g/ml]				
Flupenthixol-di HCl	0	0	0	18.200	36	0
	0,1	1,22	2,02	16.100	32	11,5
	0,2	2,44	3,63	15.100	30	17,0
	0,3	3,67	5,61	14.300	28	21,5
Clomipramin-HCl	0	0	0	5.400	15,5	0
	0,1	1,22	1,70	4.900	14	9,3
	0,25	3,05	2,81	4.600	13	14,8
	0,4	3,67	4,03	4.400	12,5	18,5
Melitracen-HCl	0	0	0	8.300	25	0
	0,1	1,22	1,60	7.900	24	4,8
	0,25	3,05	2,84	7.300	22	12,1
	0,4	3,67	3,93	6.800	21	18,1

Tab. 12 Einfluß von Nicotinamid auf das Mizellgewicht verschiedener Antidepressiva und Neuroleptika in Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154

Diskussion der Ergebnisse

Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen ermittelten Mizellgewichte zeigen gute Übereinstimmung mit den Arbeiten von THOMA und ALBERT, wo die Mizellgewichte für Flupenthixol-di HCl mit 17.600, für Clomipramin-HCl mit 5.600 und für Melitracen-HCl mit 7.700 angegeben werden (8), zumal nach HUISMAN bei Trübungsmessungen mit Abweichungen von $\pm 5\%$ gerechnet werden muß (32).

Wie Ergebnisse von THOMA und ARNING zeigen, wird der Mizellierungsbeginn von Thioridazin-HCl durch Nicotinamid, Hydroxyethyltheophyllin und Ethanol ebenfalls wesentlich stärker beeinflusst als das Mizellgewicht. Weiterhin lassen die Befunde erkennen, daß durch Ethanol das Mizellgewicht im Verhältnis zur Erhöhung der c_k wesentlich stärker vermindert wird als durch die beiden anderen hydrotropen Verbindungen (14).

Auch bei Hydroxypolyethoxydodecan wird das Mizellgewicht im Vergleich zur c_k -Erhöhung durch Nicotinamid und Hydroxyethyltheophyllin viel weniger erniedrigt als durch aliphatische Säureamide und Alkohole (2).

Nach BIRDI und Mitarbeitern wird die c_k von Natriumdodecylsulfat und Cetyltrimethylammoniumbromid in elektrolythaltiger Lösung durch 2,33 Mol/kg Propanol-1 etwa auf den 3fachen Wert angehoben, während das Mizellgewicht gleichzeitig auf etwa 15% des ursprünglichen Wertes absinkt (25).

Bei α -Aescin-Natrium wird die kritische Mizellbildungskonzentration durch 0,25% Hydroxyethyltheophyllin in Gegenwart von 0,45% NaCl um 50% erhöht. Gleichzeitig steigt jedoch auch das Mizellgewicht von 34.000 auf 40.000 erheblich an (16).

Aus diesen Befunden geht hervor, daß die desaggregierende Wirkung hydrotroper Stoffe von den Eigenschaften der jeweiligen Verbindung und der amphiphilen Arzneistoffe gleichermaßen stark beeinflußt wird.

II. Untersuchungen zur Mischmizellbildung von tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika mit nichtionogenen Tensiden sowie zur Bindung an Polyvinylpyrrolidon

Nichtionogene Tenside besitzen in der pharmazeutischen Technologie aufgrund ihrer Vorzüge gegenüber ionogenen Tensiden als Lösungsvermittler, Emulgatoren und Netzer erhebliche Bedeutung. Vor allem die Lösungsvermittlung schwerlöslicher Arzneistoffe wurde ausführlich bearbeitet (9-11,33).

Wechselwirkungen von nichtionogenen Tensiden mit gut löslichen, amphiphilen Arzneistoffen fanden dagegen wesentlich geringere Beachtung, obwohl Verfügbarkeit und Pharmakokinetik solcher Arzneistoffe durch mischmizellare Bindung erheblich beeinflußt werden können.

Bei Invertseifen konnte beispielsweise ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer starken Wirkungsverminderung und der Bildung gemischter Mizellen mit nichtionogenen Tensiden nachgewiesen werden (34-37).

Auch bei Lokalanästhetika führt die Mischmizellbildung zu einer deutlichen Verminderung der anästhetischen Wirkung. Gleichzeitig wird jedoch die Wirkungsdauer durch verzögerte Freisetzung des gebundenen Anteils verlängert (3).

Antihistaminika sowie das Antibiotikum Tyrothricin werden in Abhängigkeit von ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften durch nichtionogene Tenside ebenfalls mischmizellar gebunden (38,44). Bei Chlorphenoxamin-HCl werden erhebliche Unterschiede zwischen den Auswirkungen eines Zusatzes von Natriumdocusat auf die pharmazeutische und die biologische Verfügbarkeit ebenfalls auf mischmizellare Bindungsvorgänge zurückgeführt (42).

Das mizellare Bindungsverhalten von Phenothiazinen sowie von tri- und tetracyclischen Psychopharmaka wurde dagegen bislang kaum untersucht, obwohl die ausgeprägten amphiphilen Eigenschaften dieser Verbindungen eine starke Bindungsaffinität erwarten lassen.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, die mizellaren Wechselwirkungen einer größeren Anzahl tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika mit verschiedenen nichtionogenen Tensiden unter Berücksichtigung verschiedener Einflußfaktoren zu untersuchen.

Polyvinylpyrrolidon wurde als hydrophiles Makromolekül zur vergleichenden Interpretation der erhaltenen Bindungswerte in die Untersuchungen einbezogen.

1. Mischmizellbildung mit Polysorbat 60

Aus der großen Anzahl pharmazeutisch gebräuchlicher nicht-ionogener Emulgatoren wurde für die vorliegenden Untersuchungen Polysorbat 60 (Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonostearat) ausgewählt. Polyoxyethylensorbitanfettsäureester werden aufgrund ihrer relativ guten Verträglichkeit auch zur Lösungsvermittlung in Injektionslösungen eingesetzt (9-12,33). Die kritische Mizellbildungskonzentration von Polysorbat 60 wurde im Lösemedium Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ mit $0,012$ g/l ermittelt und lag damit deutlich unter dem für rein wäßrige Lösungen angegebenen Wert von $0,027$ g/l (9). Solche Erniedrigungen der c_k werden auf den Aussalzeffekt anorganischer Salze zurückgeführt (45).

Die Untersuchung der mischmizellaren Bindungsvorgänge wurde mit Hilfe der Gelchromatographie durchgeführt.

1.1 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Mischmizellbildung

Die Arzneistoffkonzentration kann das Bindungsverhalten in unterschiedlicher Weise beeinflussen. Während bei den meisten Substanzen der prozentual gebundene Anteil unabhängig von der eingesetzten Arzneistoffkonzentration einen konstanten Wert annimmt (38,78), wird beispielsweise für Chlorpromazin-HCl eine Abnahme des gebundenen Anteils mit steigenden Arzneistoffkonzentrationen beschrieben (43).

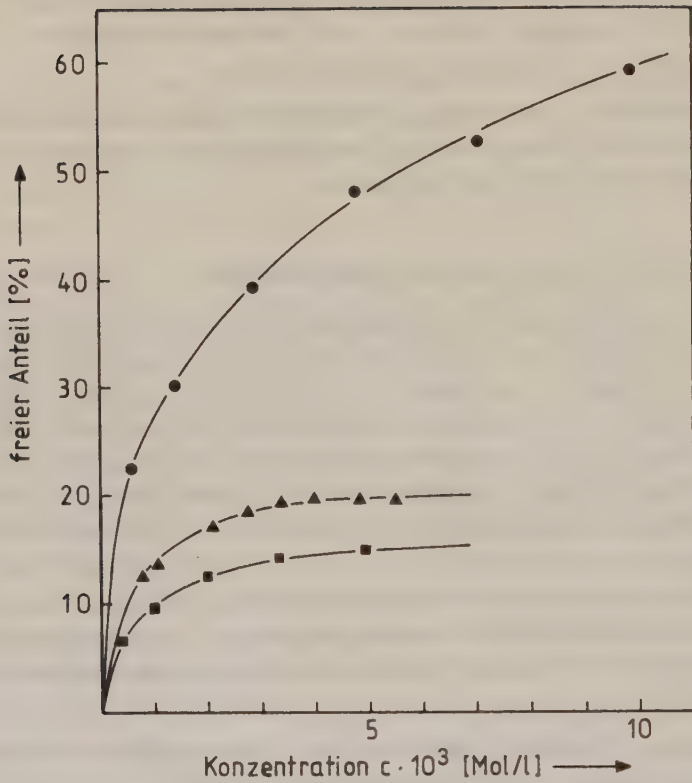


Abb. 11 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Mischmizellbildung der Thioxanthenderivate mit 1% Polysorbat 60 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Chlorprothixen-HCl
- ▲- Chlorpenthixol-di HCl
- Flupenthixol-di HCl

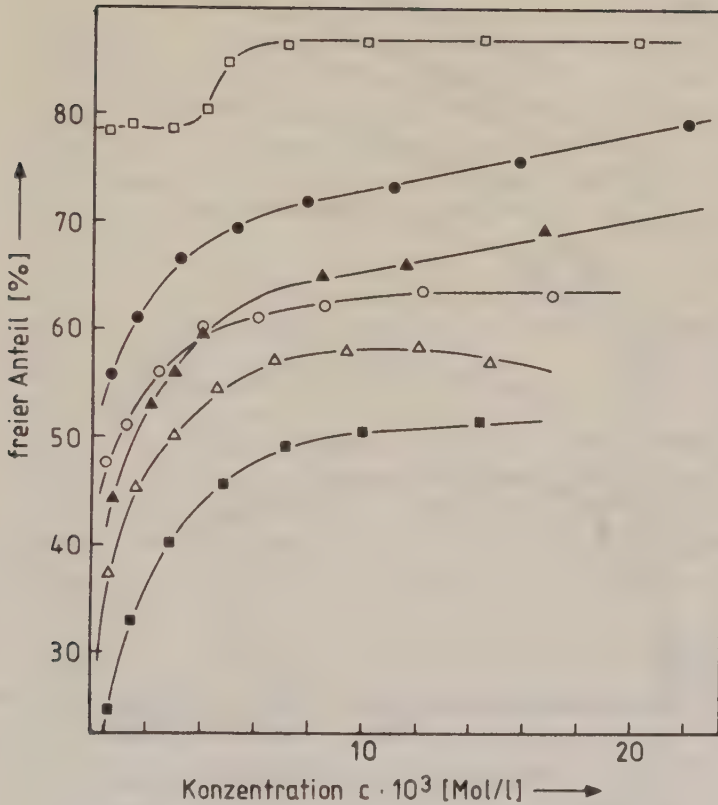


Abb. 12 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Mischmizellbildung der Iminodibenzyl- und der Dibenzobicyclooctadienderivate mit 1% Polysorbat 60 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Benzoctamin-methansulfonat
- Imipramin-HCl
- Trimipramin-maleat
- △- Maprotilin-methansulfonat
- Clomipramin-HCl
- ▲- Desipramin-HCl

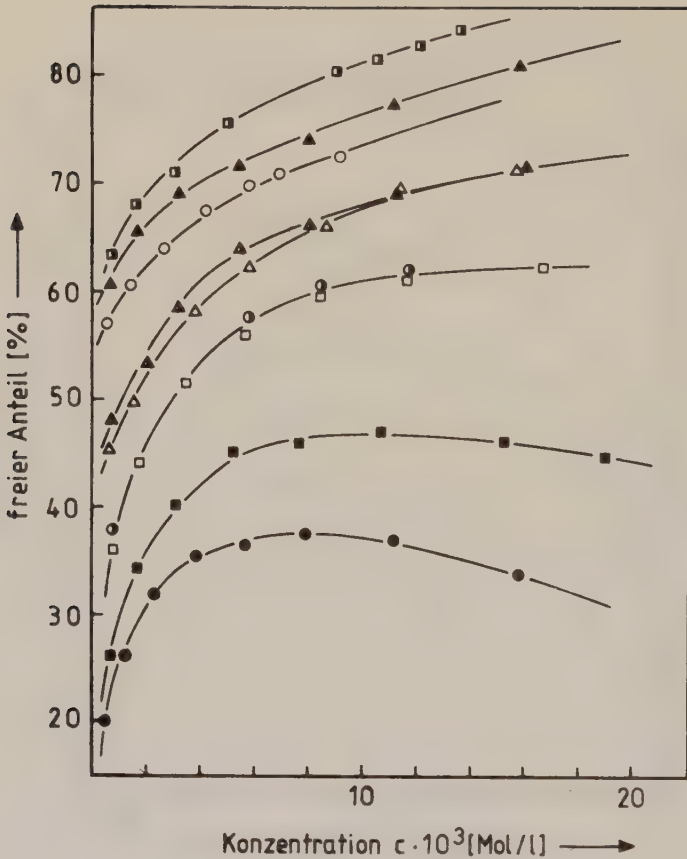


Abb. 13 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Mischmicellbildung der Dibenzocycloheptadien- und Dibenzocycloheptatrienderivate sowie von Verbindungen unterschiedlicher Grundstruktur mit 1% Polysorbat 60 (Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154)

- | | | | |
|-----|-------------------|-----|----------------------------|
| -▲- | Amitriptylin-HCl | -■- | Melitracen-HCl |
| -□- | Noxiptilin-HCl | -▲- | Doxepin-HCl |
| -●- | Nortriptylin-HCl | -●- | Dimetacrin-hydrogentartrat |
| -△- | Cyproheptadin-HCl | -○- | Opipramol-di HCl |
| -□- | Protriptylin-HCl | | |

Zur Klärung des Einflusses der Arzneistoffkonzentration bei tri- und tetracyclischen Psychopharmaka wurde das Bindungsverhalten aller Verbindungen in Gegenwart von 1% Polysorbat 60 untersucht. Dabei wurde die Arzneistoffkonzentration nur soweit erhöht, daß die freie Konzentration gerade noch unterhalb der c_k des jeweiligen Arzneistoffs lag, da Arzneistoffmizellen bei der gelchromatographischen Bestimmung aufgrund ihres höheren Molekulargewichtes ein anderes Verteilungsverhalten zeigen, als die entsprechenden Monomere.

Wie aus den Abbn. 11-13 hervorgeht, nimmt der freie Anteil bei allen Arzneistoffen mit steigenden Konzentrationen zu und nähert sich in stark unterschiedlichen Konzentrationsbereichen häufig einem konstanten Wert.

Für Flupenthixol- und Clopenthixol-di HCl ergibt sich bereits bei Konzentrationen von etwa $4 \cdot 10^{-3}$ Mol/l ein gleichbleibender Wert für den prozentual gebundenen Anteil. Der entsprechende Konzentrationsbereich liegt bei Clomipramin-HCl und Trimipramin-maleat oberhalb von $12 \cdot 10^{-3}$ Mol/l und im Falle von Nortriptylin- und Protriptylin-HCl bei Konzentrationen über $15 \cdot 10^{-3}$ Mol/l.

Bei Maprotilin-methansulfonat, Melitracen-HCl und Dimetacrinhydrogentartrat durchläuft der freie Anteil ein Maximum und fällt danach wieder ab.

Ein völlig anderer Bindungsverlauf ergibt sich bei Benzocetamin-methansulfonat: Der zunächst gleichbleibende freie Anteil steigt bei einer Konzentration von $3 \cdot 10^{-3}$ Mol/l um 8 Prozentpunkte an und nimmt anschließend wieder einen konstanten Wert an.

Bei den übrigen Arzneistoffen erreicht der prozentual gebundene Anteil im untersuchten Konzentrationsbereich keinen konstanten Wert.

1.2 Einfluß der chemischen Struktur der Arzneistoffe auf die Mischmizellbildung

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften amphiphiler Arzneistoffe werden in erheblichem Maße von ihrer chemischen Struktur beeinflusst. Auch bei den tri- und tetracyclischen Psychopharmaka konnten solche Einflußnahmen nachgewiesen werden (6-8).

Es war deshalb zu erwarten, daß auch das Ausmaß der Mischmizellbildung von der chemischen Struktur stark beeinflusst wird. Da sich der prozentual gebundene Anteil in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration verändert, wurden zur Interpretation dieser Einflüsse die Bindungsraten bei einer Arzneistoffkonzentration von $5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l in Gegenwart von 1% Polysorbat 60 herangezogen.

Einfluß des Ringsystems auf die Mischmizellbildung

Wie aus Tab. 13 hervorgeht, werden 37,7% der eingesetzten Amitriptylinkonzentration mischmizellar gebunden. Wird nun eine CH_2 -Gruppe des Cycloheptadienringes gegen ein Sauerstoffatom ausgetauscht, so führt die damit verbundene Hydrophilisierung des Ringsystems zu einer Abnahme des gebundenen Anteils auf 28,6% beim Doxepin-HCl.

Einen ähnlichen Effekt hat der Austausch des die Seitenkette tragenden sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatoms gegen ein Stickstoffatom, wie ein Vergleich der Bindungswerte von Amitriptylin- und Nortriptylin-HCl mit denjenigen der entsprechenden Iminodibenzylderivate Imipramin- und Desipramin-HCl zeigt.

Das deutlich hydrophobere Dihydroanthracenderivat Melitracen-HCl wird dagegen mit 55,8% in wesentlich stärkerem Maße mischmizellar gebunden. Eine Hydrophilisierung des Ringgerüsts durch Austausch des Kohlenstoffatoms in 10-Stellung gegen ein Stickstoffatom scheint bei dieser Verbindung keine Abnahme sondern eine weitere Steigerung des gebundenen Anteils auf 63,5% beim Dimetacrin-hydrogentartrat zu bewirken. Die Aussagekraft dieses Vergleichs wird jedoch durch die unterschiedlichen Gegenionen beeinträchtigt. Von THOMA und ALBERT wurde beispiels-

Arzneistoff	gebundener Anteil [%]	freier Anteil [%]
Chlorprothixen-HCl	52,0	48,0
Clopenthixol-di HCl	80,4	19,6
Flupenthixol-di HCl	85,3	14,7
Amitriptylin-HCl	37,7	62,3
Noxipitylin-HCl	24,3	75,7
Nortriptylin-HCl	44,4	55,6
Cyproheptadin-HCl	39,3	60,7
Protriptylin-HCl	44,4	55,6
Imipramin-HCl	30,8	69,2
Clomipramin-HCl	54,2	45,8
Desipramin-HCl	39,0	61,0
Trimipramin-maleat	39,5	60,5
Maprotilin-methan-sulfonat	45,0	55,0
Benzoctamin-methan-sulfonat	15,0	85,0
Melitracen-HCl	55,8	44,2
Doxepin-HCl	28,6	71,4
Dimetacrin-hydrogen-tartrat	63,5	36,5
Opipramol-di HCl	31,6	68,4

Tab. 13 Mischmizellare Bindung tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika in einer 1%igen Lösung von Polysorbat 60 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ [Mol/l]; Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

weise für Clopenthixol-di HCl bei gleichbleibender Ionenstärke in Gegenwart von Tartrat- und Chlorid-Ionen eine wesentlich niedrigere kritische Mizellbildungskonzentration ermittelt, als in der entsprechenden Acetat-Chlorid-Lösung (8).

Keine nennenswerte Zunahme der Bindungsaffinität ist mit dem Übergang vom tri- zum tetracyclischen Ringsystem verbunden. Vergleichbare Verbindungen wie Nortriptylin-HCl und Maprotilin-methansulfonat weisen mit 44,4 und 45,0 nahezu identische Bindungswerte auf.

Auch die Einführung einer Doppelbindung im Heptadienring von Nortriptylin-HCl nimmt keinen Einfluß auf das Ausmaß der Mischmizellbildung. Der gebundene Anteil wurde für Protriptylin-HCl ebenso wie für Nortriptylin-HCl mit 44,4% ermittelt.

Die stärkste Bindungstendenz aller untersuchten Verbindungen wiesen die Thioxanthenderivate mit Bindungsraten bis zu 85,3% auf. Diese Befunde können jedoch nicht ausschließlich auf das veränderte Ringsystem zurückgeführt werden, da sich beispielsweise die Bindungswerte von Chlorprothixen-HCl und Clopenthixol-di HCl bei übereinstimmendem Ringsystem um mehr als 30 Prozentpunkte unterscheiden.

Einfluß der Ringsubstitution auf die Mischmizellbildung

Auch die Substitution des Ringsystems kann das Bindungsverhalten der tri- und tetracyclischen Psychopharmaka in erheblichem Maße beeinflussen.

Die Einführung eines Chloratoms bei Imipramin-HCl läßt den mischmizellar gebundenen Anteil von 30,8 auf 54,2% beim stärker hydrophoben Clomipramin-HCl ansteigen. Der Austausch des Chloratoms im Thioxanthengerüst von Clopenthixol-di HCl gegen eine CF_3 -Gruppe bewirkt ebenfalls eine deutliche Steigerung der Bindungsrate von 80,4 auf 85,3% bei Flupenthixol-di HCl, das damit die größte Bindungsaffinität aller untersuchten Substanzen aufweist.

Einfluß der Seitenkette auf die Mischmizellbildung

Einflußnahmen der Seitenkette auf die Bindungstendenz können zugeordnet werden: Die Verkürzung der Seitenkette von Maprotilin-methansulfonat um zwei Kohlenstoffatome läßt den gebundenen Anteil bei Benzoctamin-methansulfonat auf ein Drittel des ursprünglichen Wertes absinken.

Bei Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe in die Propylaminokette des Imipraminmoleküls steigt die Bindungsrate von 30,8 auf 39,5% beim Trimipramin-maleat an. Die beiden Verbindungen unterscheiden sich allerdings auch hinsichtlich ihrer Gegenionen.

Der Methylierungsgrad des endständigen Stickstoffatoms beeinflußt das Bindungsverhalten ebenfalls. Monomethylierte Verbindungen wie Desipramin- und Nortriptylin-HCl werden in wesentlich stärkerem Maße mischmizellar gebunden, als die entsprechenden dimethylierten Derivate Imipramin- und Amitriptylin-HCl.

Wird die Aminopropyliden-Seitenkette von Chlorprothixen-HCl durch eine Piperazinkette ersetzt, tritt ein starker Anstieg des gebundenen Anteils von 52,0 auf 80,4% beim Clopenthixol-di HCl ein. Im Gegensatz dazu bestehen zwischen Opipramol-di HCl, einer weiteren Verbindung mit Propylpiperazin-Seitenkette, und Imipramin-HCl nur äußerst geringfügige Unterschiede hinsichtlich der Bindungsrate.

Ein Austausch der $C=CH_2$ -Gruppe in der Seitenkette von Amitriptylin-HCl gegen eine $=N-O$ -Struktur führt zum hydrophileren Noxyptylin-HCl und die Bindungsrate sinkt infolgedessen von 37,7 auf 24,3%.

Auch der Ersatz des N-Methylpiperidins bei Cyproheptadin-HCl durch eine N-Methylaminopropylkette bei Protriptylin-HCl hat eine Zunahme der hydrophilen Eigenschaften zur Folge. Dennoch wird Protriptylin-HCl mit 44,4 gegenüber 39,3% bei Cyproheptadin-HCl in stärkerem Maße mischmizellar gebunden, was vor allem auf die relativ starre Struktur des Cyproheptadinmoleküls zurückzuführen sein dürfte.

1.3 Einfluß der Tensidkonzentration auf die Mischmizellbildung

Zur Überprüfung des Einflusses der Tensidkonzentration wurde aus jeder Verbindungsklasse mindestens ein Arzneistoff unter dem Gesichtspunkt ausgewählt, daß möglichst unterschiedliche Bindungsaffinitäten vertreten waren. Dabei blieb die Arzneistoffkonzentration mit jeweils 0,1% konstant, während die Konzentration an Polysorbat 60 zwischen 0 und 2,5% variiert wurde.

Wie aus Abb. 14 hervorgeht, nimmt der prozentual gebundene Anteil bei allen untersuchten Verbindungen mit Ausnahme von Benzoctamin-methansulfonat bei steigenden Tensidkonzentrationen stark zu und nähert sich erst bei sehr hohen Werten einer Sättigung. Gleichzeitig verringern sich auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen.

Ferner lassen die Befunde erkennen, daß tri- und tetracyclische Antidepressive und Neuroleptika bereits bei sehr niedrigen Tensidkonzentrationen in erheblichem Ausmaß mischmizellar gebunden werden können. So genügen bereits 0,25% Polysorbat 60 um bei einer Arzneistoffkonzentration von 0,1% 57,4% Flupenthixol-di HCl, 45,0% Clopenthixol-di HCl, 21,9% Melitracen-HCl, 17,4% Protriptylin-HCl, 10,0% Desipramin-HCl oder 11,4% Amitriptylin-HCl zu binden.

Benzoctamin-methansulfonat wird wiederum deutlich schwächer als die anderen Wirkstoffe mischmizellar gebunden.

1.4 Einfluß des pH-Wertes auf die Mischmizellbildung

Das Assoziations- und Bindungsverhalten amphiphiler Arzneistoffe kann durch den pH-Wert des Lösemediums erheblich verändert werden. Es war daher zu erwarten, daß auch die Mischmizellbildung tri- und tetracyclischer Psychopharmaka durch den pH-Wert der Lösung stark beeinflusst wird.

Nach THOMA und ALBERT wird das Assoziationsverhalten tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika besonders stark verändert, wenn eine Verschiebung des pH-Wertes auch

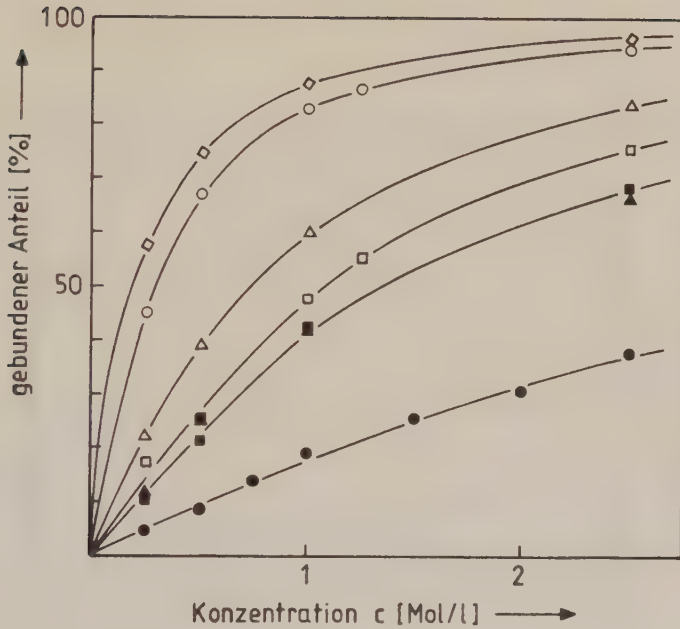


Abb. 14 Einfluß der Tensidkonzentration auf die Misch-
mizellbildung verschiedener Antidepressiva und
Neuroleptika ($c = 0,1\%$) mit Polysorbat 60
(Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Clopenthixol-di HCl
- Δ- Melitracen-HCl
- Protriptylin-HCl
- Desipramin-HCl
- ▲- Amitriptylin-HCl
- Benzocetamin-methansulfonat
- ◇- Flupenthixol-di HCl

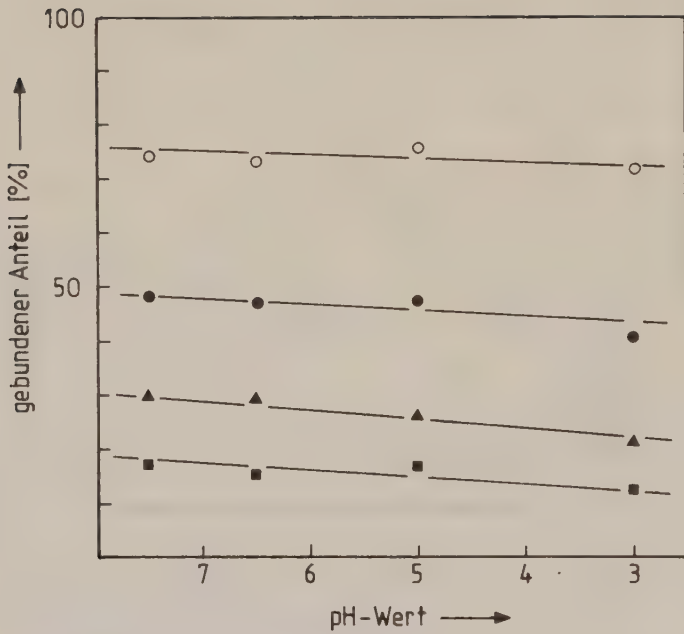


Abb. 15 Einfluß des pH-Wertes auf die Mischmizellbildung von 0,1% Protriptylin-HCl mit Polysorbat 60 bei verschiedenen Tensidkonzentrationen ($I = 0,154$)

-○- 0,25%

-▲- 1,0%

-●- 0,5 %

-■- 2,5%

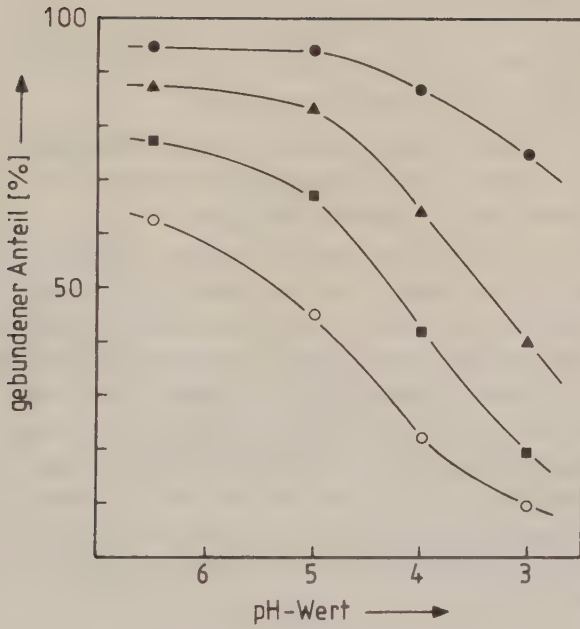


Abb. 16 Einfluß des pH-Wertes auf die Mischmizellbildung von 0,1% Clopenthixol-di HCl mit Polysorbat 60 bei verschiedenen Tensidkonzentrationen ($I = 0,154$)

-○- 0,25%

-▲- 1,0%

-■- 0,5 %

-●- 2,5%

den Dissoziationsgrad des jeweiligen Arzneistoffs beeinflusst (8). Für die vorliegenden Untersuchungen wurden deshalb Protriptylin-HCl als Verbindung mit einem sehr hohen pK_a -Wert von 10,71 und das zweisäurige Clopenthixol-di HCl mit deutlich niedrigeren pK_a -Werten von 3,62 und 7,74 ausgewählt. Zur Einstellung des pH-Wertes auf pH 3,0 wurde Formiatpuffer, auf 4,0 bzw. 5,0 Acetatpuffer sowie für pH 6,5 und 7,5 Phosphatpuffer verwendet, wobei die Ionenstärke mit jeweils $I = 0,154$ konstant gehalten wurde.

Wie aus Abb. 15 hervorgeht, nimmt der gebundene Anteil von Protriptylin-HCl bei allen Polysorbatkonzentrationen mit steigenden pH-Werten nur geringfügig zu.

Im Gegensatz dazu hat die Absenkung des pH-Wertes von 6,5 über 5,0 und 4,0 bis auf 3,0 bei Clopenthixol-di HCl eine starke Abnahme der mischmizellaren Bindungsrate zur Folge (Abb. 16). Dabei fällt auf, daß das Ausmaß der Verminderung des prozentual gebundenen Anteils in erheblichem Maße von der eingesetzten Tensidkonzentration abhängt. In Gegenwart von 2,5% Polysorbat 60 geht die Bindungsrate beispielsweise nur von 94,6% bei pH 6,5 auf 75,2% bei pH 3,0 zurück. Bei einer Konzentration von 0,25% Polysorbat 60 nimmt jedoch der gebundene Anteil unter den gleichen Bedingungen von 62,7 bis auf 9,4% ab.

1.5 Einfluß der Ionenstärke auf die Mischmizellbildung

Steigende Elektrolytkonzentrationen fördern die Kolloidassoziation tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika, indem sie die Hydratation der dissoziierten Arzneimoleküle verringern und damit die Abstoßungskräfte zwischen den gleichsinnig geladenen ionischen Zentren vermindern (8). Auch bei nichtionogenen Tensiden kann das Assoziationsverhalten durch anorganische Salze verändert werden, wobei insbesondere in Gegenwart von Natriumsalzen aufgrund ihres Aussalzeffektes stark erniedrigte c_k -Werte gefunden wurden (45).

Zur Untersuchung dieser Einflüsse auf die Mischmizellbildung wurde die Bindungsrate von Amitriptylin-HCl in Acetatpuffer

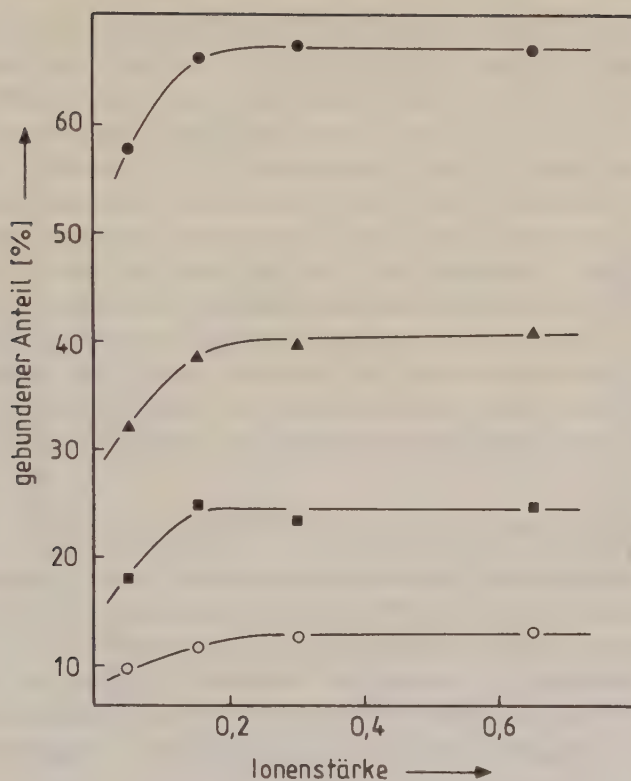


Abb. 17 Einfluß der Ionenstärke auf die Mischmizellbildung von 0,1% Amitriptylin-HCl mit Polysorbat 60 (pH 5,0) bei verschiedenen Tensidkonzentrationen

-○- 0,25%

-▲- 1,0%

-■- 0,5 %

-●- 2,5%

pH 5,0 bei verschiedenen Polysorbatkonzentrationen in Abhängigkeit von der Ionenstärke bestimmt.

Wie aus Abb. 17 hervorgeht, ergibt sich unabhängig von der eingesetzten Tensidkonzentration nahezu derselbe Bindungsverlauf. In Gegenwart von 1% Polysorbat 60 steigt der gebundene Anteil beispielsweise durch eine Erhöhung der Ionenstärke von 0,05 auf 0,154 von 41,8 auf 48,5 ausgeprägt an. Eine weitere Erhöhung der Ionenstärke von 0,3 und 0,65 bewirkt dann jedoch nur noch eine geringfügige Zunahme der Bindungsrate. Wird die Ionenstärke schließlich auf einen Wert von 1,0 erhöht, so werden lediglich bei Tensidkonzentrationen von 0,25 und 0,5% klare Lösungen erhalten, während in Gegenwart von 1,0 und 2,5% Polysorbat 60 bereits Ausfällungen auftreten. Gleichzeitig nimmt der gebundene Anteil bei den beiden niedrigeren Konzentrationen von 15,0 und 24,7% bei einer Ionenstärke von 0,65 auf 21,8 beziehungsweise 34,4% stark zu.

1.6 Temperaturabhängigkeit der Mischmizellbildung

Das Assoziationsverhalten von ionogenen und nichtionogenen grenzflächenaktiven Verbindungen wird durch eine Erhöhung der Temperatur in unterschiedlicher Weise beeinflusst: Während die Assoziationstendenz bei ionogenen Tensiden mit steigenden Temperaturen zumeist abnimmt, ist bei nichtionogenen Tensiden in der Regel der gegenteilige Effekt zu beobachten (11,46).

Es war deshalb zu erwarten, daß auch die Mischmizellbildung von tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika mit nichtionogenen Tensiden von der Temperatur des Lösemediums beeinflusst wird. Solche temperaturbedingten Veränderungen des mischmizellaren Bindungsverhaltens sind auch im Hinblick auf eine mögliche Nutzenanwendung zur Retardierung von Injektionslösungen zu berücksichtigen.

Zur Untersuchung des Einflusses der Temperatur auf die Mischmizellbildung tri- und tetracyclischer Psychopharmaka wurden mit Melitracen-HCl und Flupenthixol-di HCl zwei Verbindungen ausgewählt, die eine stark unterschiedliche Bindungsaffinität

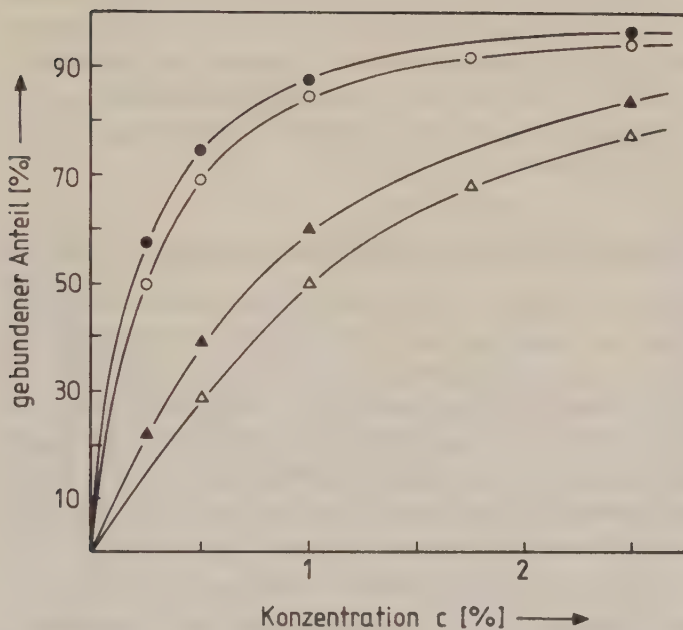


Abb. 18 Einfluß der Temperatur auf die Mischmizellbildung von Flupenthixol-di HCl und Melitracen-HCl (jeweils 0,1%) mit Polysorbat 60 in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Flupenthixol-di HCl 20°C
- Flupenthixol-di HCl 37°C
- ▲- Melitracen-HCl 20°C
- △- Melitracen-HCl 37°C

gegenüber Polysorbat 60 aufweisen. Der mischmizellar gebundene Anteil wurde jeweils bei 20 und 37°C gemessen.

Wie aus Abb. 18 hervorgeht, wird der Bindungsverlauf in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration durch eine Erhöhung der Temperatur nicht verändert. Bei 37°C ergibt sich jedoch für beide Arzneistoffe eine deutlich erniedrigte Bindungsrate. Dabei fällt auf, daß die Abnahme des gebundenen Anteils bei Flupenthixol-di HCl wesentlich geringer ausfällt, als bei Melitracen-HCl.

1.7 Verminderung der Mischmizellbildung durch Nicotinamid

Wie in der vorliegenden Arbeit bereits nachgewiesen werden konnte, wird die Assoziationstendenz tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika vor allem durch Zusatz von Nicotinamid nachhaltig vermindert. Bei nichtionogenen Tensiden konnte solche Einflüsse ebenfalls beobachtet werden, wobei teilweise noch stärkere Veränderungen auftreten können, wie entsprechende Untersuchungen mit dem Lokalanästhetikum Hydroxypolyethoxydodecan zeigen (2).

Es war deshalb zu prüfen, ob auch die Mischmizellbildung von Polysorbat 60 mit tri- und tetracyclischen Psychopharmaka durch Nicotinamid beeinflusst wird. Mit Flupenthixol-di HCl, Melitracen-HCl und Protriptylin-HCl wurden drei Verbindungen ausgewählt, die sich sowohl hinsichtlich ihres Bindungsverhaltens gegenüber Polysorbat 60, als auch in bezug auf das Ausmaß der Desaggregation durch Nicotinamid deutlich unterscheiden. Da sich die desaggregierende Wirkung als unabhängig von der eingesetzten Tensidkonzentration erwies, wurden nur die in Gegenwart von 1% Polysorbat 60 ermittelten Werte gegenübergestellt.

Wie aus Abb. 19 hervorgeht, hat ein Zusatz von Nicotinamid bei allen untersuchten Verbindungen eine deutliche Abnahme des mischmizellar gebundenen Anteils zur Folge. Dabei nimmt die desaggregierende Wirkung jeweils mit zunehmender Nicotinamidkonzentration ab. Bezieht man die verminderten Bindungsraten auf die entsprechenden Ausgangswerte, so zeigt sich,

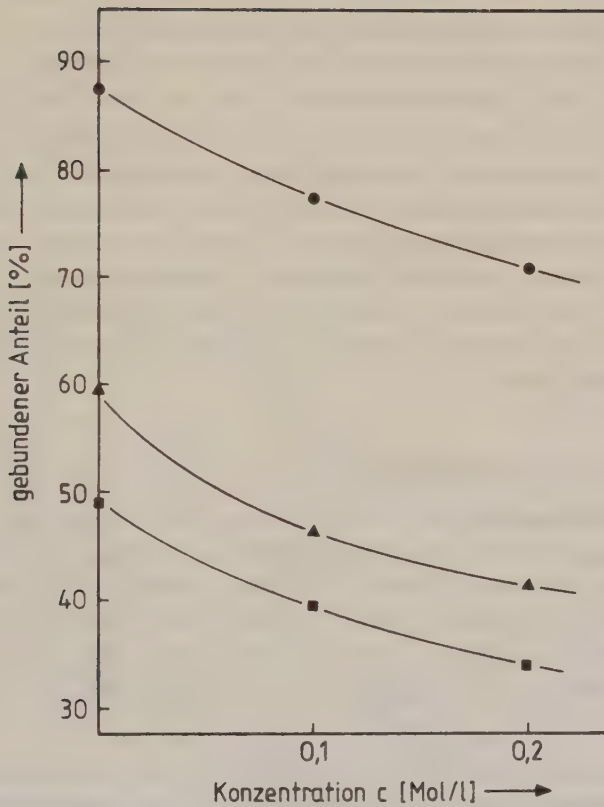


Abb. 19 Einfluß von Nicotinamid auf die Mischmizellbildung verschiedener tricyclischer Antidepressiva und Neuroleptika (jeweils 0,1%) mit 1% Polysorbat 60 (Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154)

- Flupenthixol-di HCl
- ▲- Melitracen-HCl
- Protriptylin-HCl

daß der gebundene Anteil um so stärker reduziert wird, je niedriger der zugehörige Ausgangswert liegt. Ein Zusatz von 0,2 Mol/l Nicotinamid bewirkt beispielsweise bei Flupenthixol-di HCl nur eine Abnahme des gebundenen Anteils um 19,0%, während die Bindungsrate bei Melitracen und Protripylin-HCl um 30,9 beziehungsweise 40,8% vermindert wird.

Am Beispiel von Flupenthixol-di HCl wurde ferner die desaggregierende Wirkung von Nicotinamid in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration untersucht. Dabei ergab sich keine Beeinflussung des Bindungsverlaufs durch Nicotinamid. Im Bereich des gleichbleibenden prozentual gebundenen Anteils bewirkten 0,1 und 0,2 Mol/l Nicotinamid eine Verminderung der Bindungsrate um jeweils 12,2 Prozentpunkte bezogen auf den vorhergehenden Wert.

1.8 Diskussion der Ergebnisse

Wie die Ergebnisse zeigen, besitzen tri- und tetracyclische Antidepressiva und Neuroleptika gegenüber Polysorbat 60 eine ausgeprägte Bindungsaffinität. Bei einer Arzneistoffkonzentration von $5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l liegt der gebundene Anteil in Gegenwart von 1% Polysorbat 60 zwischen 15,0 und 85,3%. Das Ausmaß der Mischmizellbildung wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst.

Ähnlich hohe Bindungsraten wurden auch für die strukturverwandten Phenothiazinderivate Promethazin- und Chlorpromazin-HCl ermittelt (39,40).

Einfluß der Arzneistoff- und Tensidkonzentration sowie der chemischen Struktur

Zur Interpretation der erhaltenen Ergebnisse wurde für Clopenthixol-di HCl eine Auswertung nach SCATCHARD (41) vorgenommen.

Abb. 20 kann in Analogie zu Untersuchungen zur Eiweißbindung verschiedener Arzneistoffe so interpretiert werden, daß durch Aufnahme von Clopenthixol-di HCl in die Mizellen von Poly-

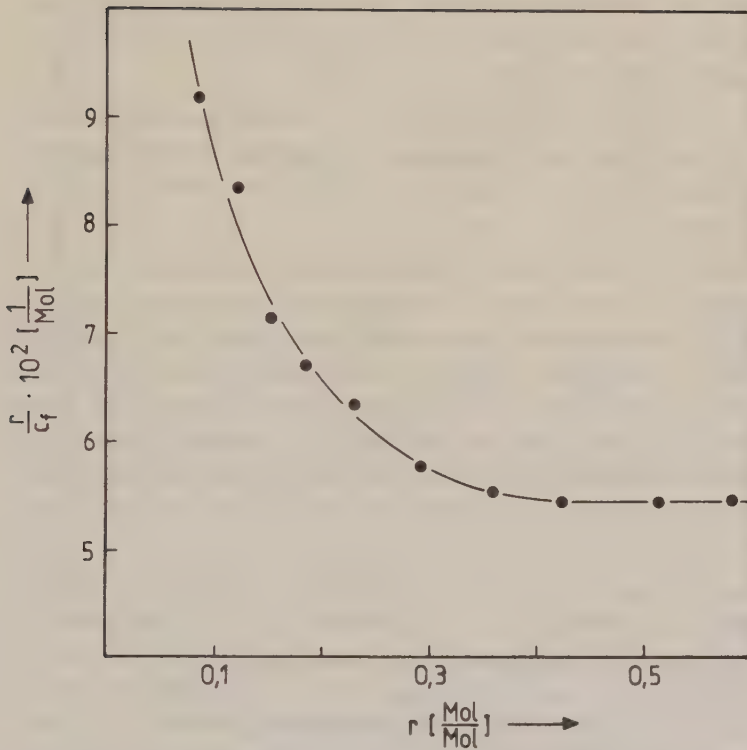


Abb. 20 Beziehung zwischen dem spezifischen Bindungsvermögen r und dem Quotienten aus r und dem freien Anteil c_f bei der Mischmizellbildung von Clo-penthixol-di HCl mit Polysorbat 60 (1%) (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

sorbat 60 sowohl die Zahl der Bindungsstellen als auch die Bindungskonstante verändert wird. Es ist anzunehmen, daß mit zunehmendem Einbau der ionisierten Arzneistoffmoleküle in die Mizellen des nichtionogenen Tensids die Abschirmung der quaternären Stickstoffatome durch die dazwischen liegenden Polyoxyethylenketten immer geringer wird.

Einen nahezu identischen Kurvenverlauf ergab die Auswertung nach SCATCHARD bei Untersuchungen zur Mischmizellbildung von Chlorpromazin-HCl mit Polysorbat 80 in Acetatpuffer pH 4,0; $I = 0,1$ (40).

Nach THOMA und SIEMER werden Antihistaminika im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 1,5% ohne Elektrolytzusatz unabhängig von der eingesetzten Arzneistoffkonzentration durch Polysorbat 60 in gleichbleibenden prozentualen Anteilen gebunden (38). Bei Invertseifen und Lokalanästhetika bleibt der gebundene Anteil in rein wäßriger Lösung nur unterhalb der c_k der einzelnen Arzneistoffe konstant, während eine weitere Konzentrationserhöhung mit einer Zunahme der Bindung verbunden ist (3,44).

Setzt man die erhaltenen Bindungswerte in Beziehung zu den von THOMA und ALBERT (5-8) ermittelten kolloid-chemischen Daten der tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika, so ergibt sich vor allem zwischen dem Logarithmus des Oberflächendrucks π und dem prozentual gebundenen Anteil eine sehr gute Korrelation (Abb. 21). Entsprechende Beziehungen bestehen auch zwischen der kritischen Mizellbildungskonzentration sowie dem Mizellgewicht und dem mischmizellar gebundenen Anteil. Hier zeigen sich jedoch im Einzelfall größere Abweichungen, weil sterische Effekte wie die Flexibilität der Seitenkette und der jeweiligen Ringsysteme bei der Selbstassoziation eine größere Rolle spielen, als bei der Anreicherung der Moleküle an der Oberfläche oder beim Einbau in die Mizellen nichtionogener Tenside.

Wie aus Abb. 22 zu entnehmen ist, besteht zwischen dem Logarithmus des scheinbaren Verteilungskoeffizienten P^* (49) und dem Ausmaß der mischmizellaren Bindung folgender Zusammenhang: Mit zunehmender Lipophilie der Verbindungen tritt in

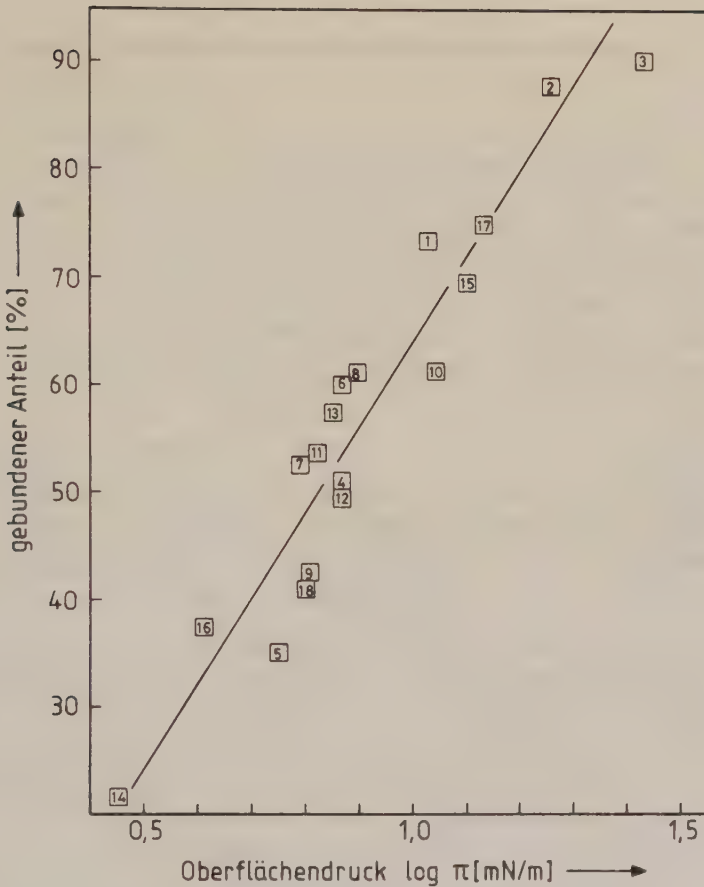


Abb. 21 Beziehung zwischen der Mischmizellbildung von Polysorbat 60 (1%) mit tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika ($c = 1 \cdot 10^{-3}$ [Mol/l]) und dem Oberflächendruck π (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| 1 Chlorprothixen-HCl | 11 Desipramin-HCl |
| 2 Clopenthixol-di HCl | 12 Trimipramin-maleat |
| 3 Flupenthixol-di HCl | 13 Maprotilin-methan- |
| 4 Amitriptylin-HCl | sulfonat |
| 5 Noxiptilin-HCl | 14 Benzoctamin-methan- |
| 6 Nortriptylin-HCl | sulfonat |
| 7 Cyproheptadin-HCl | 15 Melitracen-HCl |
| 8 Protriptylin-HCl | 16 Doxepin-HCl |
| 9 Imipramin-HCl | 17 Dimetacrin-hydrogen- |
| 10 Clomipramin-HCl | tartrat |
| | 18 Opipramol-di HCl |

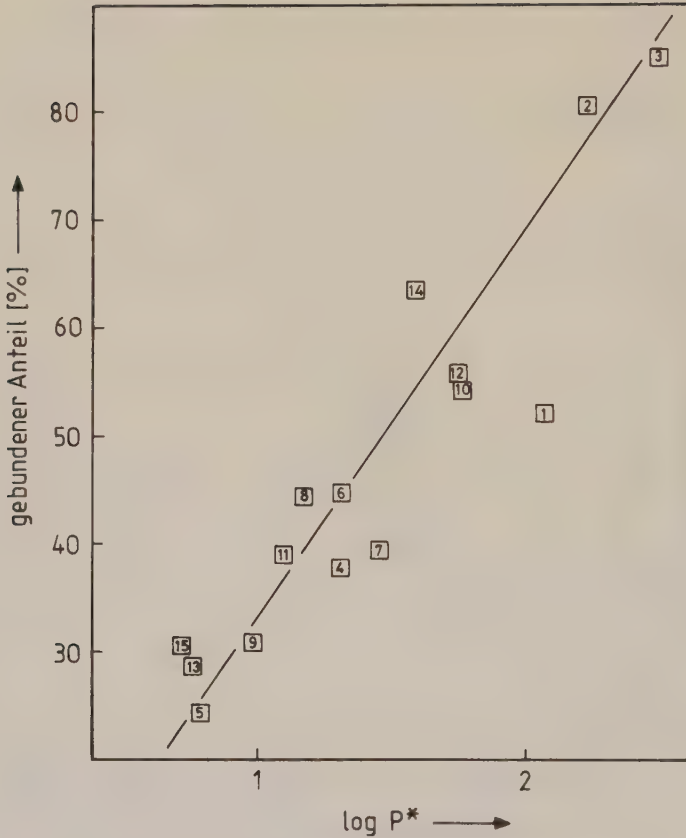


Abb. 22 Beziehung zwischen der Mischmizellbildung von Polysorbat 60 mit tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ [Mol/l]) und dem Logarithmus des scheinbaren Verteilungskoeffizienten P^* (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- | | |
|-----------------------|--------------------------------|
| 1 Chlorprothixen-HCl | 9 Imipramin-HCl |
| 2 Clopenthixol-di HCl | 10 Clomipramin-HCl |
| 3 Flupenthixol-di HCl | 11 Desipramin-HCl |
| 4 Amitriptylin-HCl | 12 Melitracen-HCl |
| 5 Noxiptilin-HCl | 13 Doxepin-HCl |
| 6 Nortriptylin-HCl | 14 Dimetacrin-hydrogen-tartrat |
| 7 Cyproheptadin-HCl | 15 Opipramol-di HCl |
| 8 Protriptylin-HCl | |

der Regel gleichzeitig ein entsprechender Anstieg des gebundenen Anteils ein.

Die vorliegenden Befunde legen nahe, daß bei der Mischmizellbildung von tri- und tetracyclischen Psychopharmaka mit nicht-ionogenen Tensiden das jeweilige Ringsystem mit den Kohlenwasserstoffketten des Tensids in Wechselwirkung tritt, und die protonierten Seitenketten zwischen den Polyoxyethylensträngen lokalisiert sind. Das mizellare Bindungsverhalten dieser Arzneistoffe ist unter dieser Voraussetzung dem 2. Typ mizellarer Wechselwirkungen nach KLEVENS zuzuordnen (94).

Einfluß des pH-Wertes

Wie aus Abb. 15 und 16 hervorgeht, bestehen zwischen Protriptylin-HCl und Flupenthixol-di HCl große Unterschiede im Einfluß des pH-Wertes auf die Mischmizellbildung dieser Arzneistoffe mit Polysorbat 60.

Setzt man die vorliegenden Befunde in Beziehung zu den pK_a -Werten der beiden Arzneistoffe, so wird deutlich, daß die Mischmizellbildung nur dann in nennenswertem Umfang beeinflußt wird, wenn durch eine Verschiebung des pH-Werts das Dissoziationsverhalten des Arzneistoffes verändert wird. Während Protriptylin-HCl mit einem pK_a -Wert von 10,71 im gesamten untersuchten Konzentrationsbereich vollständig protoniert vorliegt, sind die Stickstoffatome von Clopenthixol-di HCl (pK_a 3,62 und 7,74) bei pH 3,0 vollständig bzw. zu etwa 80% dissoziiert. Mit steigenden pH-Werten nimmt dann die Dissoziation immer mehr ab, bis schließlich bei pH 6,5 nur noch ein Stickstoffatom zu etwa 96% dissoziiert vorliegt.

Bei dem Lokalanästhetikum Stadacain-HCl bewirkt eine Veränderung des pH-Wertes ebenfalls nur dann eine deutliche Zu- oder Abnahme des mischmizellar gebundenen Anteils, wenn gleichzeitig der Dissoziationsgrad beeinflußt wird (3).

Die erheblich geringere pH-Abhängigkeit der Bindungsrate bei höheren Tensidkonzentrationen kann damit erklärt werden, daß die durch zunehmende Dissoziation verstärkten Abstoßungskräfte zwischen den einzelnen Clopenthixol-Molekülen unter diesen Bedingungen wesentlich besser kompensiert werden können.

Einfluß der Ionenstärke

Stärkere Einflußnahmen der Ionenstärke des Lösemediums traten bei Amitriptylin-HCl und Polysorbat 60 vor allem in den Bereichen relativ niedriger und hoher I-Werte auf.

Der Anstieg des gebundenen Anteils bei relativ niedriger Ionenstärke wird durch eine zunehmende Hydrophobierung bei der Verbindungen verursacht. Der weitere Anstieg der Bindungsrate bei der Ionenstärke 1,0 läßt sich vor allem mit einer Verstärkung der Assoziationstendenz von Polysorbat 60 erklären: Die bei dieser Elektrolytkonzentration eingeschränkte Löslichkeit des nichtionogenen Tensids weist darauf hin, daß der Trübungspunkt deutlich erniedrigt wird. Bei Annäherung an den Trübungspunkt wird für nichtionogene Tenside u.a. eine sprunghafte Zunahme des Mizellgewichtes beschrieben (47,48).

Nach Befunden von THOMA und KASPER zur Mischmizellbildung von Stadacain-HCl mit Polysorbat 40 steigt der gebundene Anteil ebenfalls zunächst stark an und nimmt bei einer weiteren Erhöhung der Ionenstärke nur noch geringfügig zu (3). Im Gegensatz dazu wird die Bindungsrate von Chlorphenoxamin-HCl an Polysorbat 60 durch Zusatz von 0-2% NaCl nicht verändert (38).

Einfluß der Temperatur

Wie aus Abb. 23 hervorgeht, wird die kritische Mizellbildungskonzentration durch steigende Temperaturen jeweils deutlich erhöht, wobei zwischen Temperatur und c_k eine lineare Beziehung besteht. Eine sehr ähnliche Tendenz konnte auch bei verschiedenen Phenothiazinderivaten beobachtet werden (79).

Im Gegensatz dazu verändert sich das Assoziationsverhalten stark hydrophiler Tenside wie Polysorbat 60 im gleichen Temperaturbereich nur sehr geringfügig (46). Die Abnahme der Mischmizellbildung bei einer Erhöhung der Temperatur auf 37°C wird deshalb in erster Linie auf die Verminderung der Assoziationstendenz der Arzneistoffe zurückzuführen sein. Diese Annahme wird auch durch Befunde gestützt, wonach ionogene Tenside den Trübungspunkt mizellarer Lösungen nichtionogener Tenside stark erhöhen können (50).

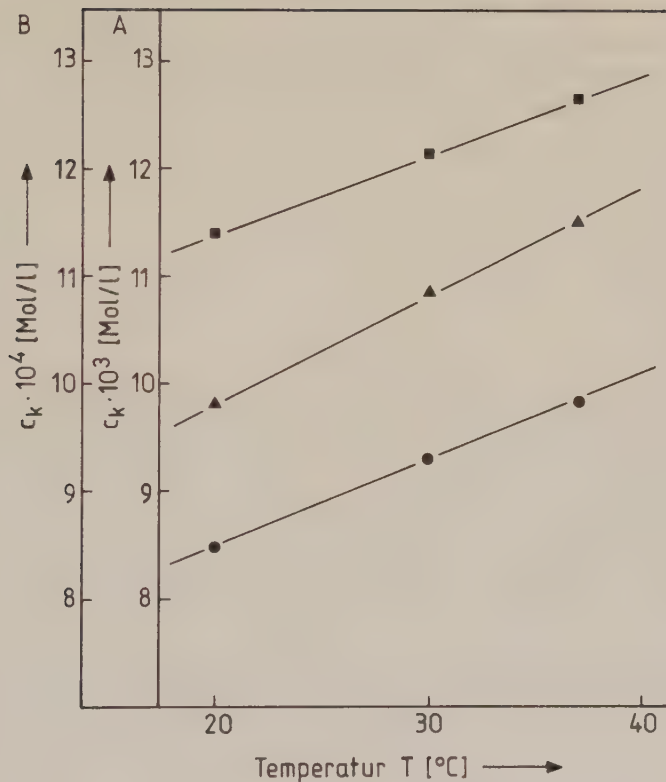


Abb. 23 Einfluß der Temperatur auf die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl, Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl (spektralphotometrische Messungen; Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Melitracen-HCl (Abszisse A)
- ▲- Flupenthixol-di HCl (Abszisse B)
- Clomipramin-HCl (Abszisse A)

Einfluß von Nicotinamid

Setzt man die desaggregierende Wirkung von Nicotinamid in Beziehung zum Assoziationsverhalten der untersuchten Arzneistoffe, so zeigt sich, daß die Bindungsrate umso stärker abnimmt, je niedriger die Assoziationsstendenz des Arzneistoffes ist.

2. Mischmizellbildung von Amitriptylin-HCl mit verschiedenen Polyoxyethylenfettsäurederivaten

Neben der chemischen Struktur der eingesetzten Arzneistoffe besitzt auch die Zusammensetzung der jeweiligen nichtionogenen Tenside erhebliche Bedeutung für das mischmizellare Bindungsverhalten, wobei im Einzelfall sehr unterschiedliche Abhängigkeiten beobachtet werden konnten (3,38,40,44). Es war deshalb zu erwarten, daß das Ausmaß der Mischmizellbildung von tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika ebenfalls durch die chemische Struktur der nichtionogenen Tenside beeinflußt wird.

Zur Aufklärung solcher Einflußnahmen wurden weitere Polyoxyethylensorbitanfettsäureester sowie mehrere Polyoxyethylenfettalkoholether mit unterschiedlichen Fettsäureresten und Polyoxyethylenkettenlängen in die Untersuchungen einbezogen. Ferner wurde auch das Bindungsverhalten von Polyoxyethylen-(40)-glycerinricinoleat untersucht, da dieses Tensid in bezug auf die physiologische Verträglichkeit als besonders geeignet für parenterale Lösungen beschrieben wurde (51).

Als Arzneistoff wurde Amitriptylin-HCl ausgewählt, da diese Verbindung gegenüber Polysorbat 60 ein sehr ähnliches Bindungsverhalten aufweist, wie andere Antidepressiva und Neuroleptika.

Wie aus Tab. 14 hervorgeht, wird das Ausmaß der Mischmizellbildung von Amitriptylin-HCl in erheblichem Maße von der chemischen Struktur der nichtionogenen Tenside beeinflußt. Am Beispiel der Polyoxyethylensorbitanfettsäureester wurde der Einfluß des Kohlenwasserstoffrestes auf die Mischmizellbildung untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß mit zunehmender Kettenlänge der Fettsäure auch der mischmizellar gebundene Anteil deutlich von 34,4% bei Polyoxyethylen(20)-laurat auf 40,7% beim entsprechenden Stearat ansteigt. Dagegen kommt dem Sorbitangerüst scheinbar eine eher geringe Bedeutung für die Mischmizellbildung zu, da sich die im übrigen identischen Polyoxyethylen(20)-stearate hinsichtlich ihrer Bindungsrate nur unwesentlich unterscheiden. Wird die Polyoxyethylenkette

Tensid	HLB-Wert ⁺)	gebundener Anteil [%]
Polyoxyethylen(20)-sorbitanlaurat	16,7	34,4
Polyoxyethylen(20)-sorbitanpalmitat	16,0	36,6
Polyoxyethylen(20)-sorbitanstearat	15,6	40,7
Polyoxyethylen(20)-stearat	14,9	42,5
Polyoxyethylen(30)-stearat	16,0	36,8
Polyoxyethylen(40)-stearat	16,9	30,9
Polyoxyethylen(50)-stearat	17,9	27,9
Polyoxyethylen(40)-glycerinricinoleat	13,0	28,1

Tab. 14 Mischmizellbildung von 0,1% Amitriptylin-HCl mit nichtionogenen Tensiden unterschiedlicher chemischer Struktur (c = 1,0%; Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154)

bei gleichbleibendem Fettsäurerest um weitere Ethylenoxideinheiten verlängert, so nimmt die Bindungsrate von Amitriptylin-HCl schrittweise von 42,5% bei Polyoxyethylen(20)- auf 27,9% bei Polyoxyethylen(50)-stearat ab. Ein relativ niedriger Bindungswert ergibt sich mit 28,1% auch für Polyoxyethylen(40)-glycerinricinoleat. Weitergehende Aussagen werden jedoch dadurch erschwert, daß dieses Tensid herstellungsbedingt einen erheblichen Anteil von Nebenprodukten unterschiedlicher Struktur enthält (51,58).

⁺) nach Katalog Pharmazeutischer Hilfsstoffe (51)

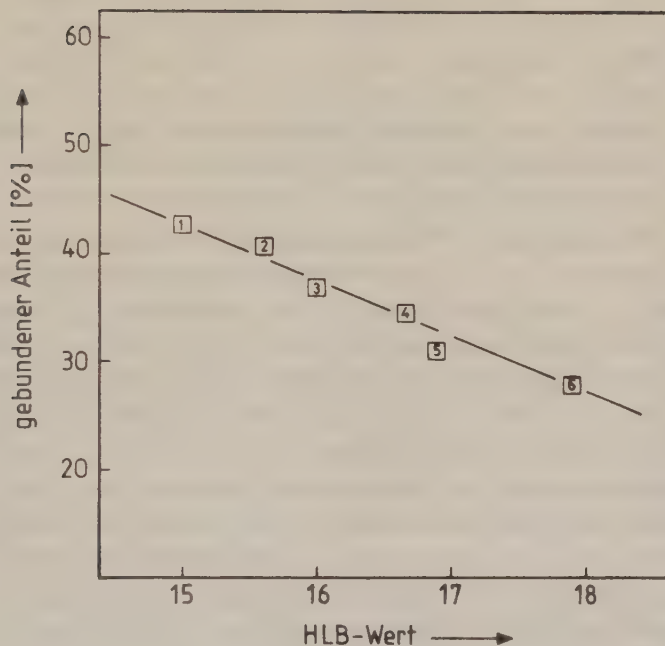


Abb. 24 Einfluß des HLB-Wertes auf die Mischmizellbildung von 0,1% Amitriptylin mit verschiedenen nichtionogenen Tensiden ($c = 1\%$; Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- 1 Polyoxyethylen(20)-stearat
- 2 Polyoxyethylen(20)-sorbitanstearat
- 3 Polyoxyethylen(20)-sorbitanpalmitat
- Polyoxyethylen(30)-stearat
- 4 Polyoxyethylen(20)-sorbitanlaurat
- 5 Polyoxyethylen(40)-stearat
- 6 Polyoxyethylen(50)-stearat

Diskussion der Ergebnisse

Zur weiteren Interpretation der erhaltenen Ergebnisse wurden die Bindungswerte in Beziehung zum HLB-Wert des jeweiligen nichtionogenen Tensids gesetzt. Wie aus Abb. 24 hervorgeht, besteht zwischen dem HLB-Wert der Polyoxyethylen-sorbitan- und Polyoxyethylenstearate und dem mischmizellar gebundenen Anteil eine annähernd lineare Abhängigkeit. Dabei vermindert sich die Bindungsrate mit steigenden HLB-Werten und damit abnehmender Lipophilie der eingesetzten Tenside.

Lediglich Polyoxyethylen(40)-glycerinricinoleat läßt sich mit einem HLB-Wert von 13,0 und einem gebundenen Anteil von 28,1% nicht in dieses Schema einordnen. Als Ursache für dieses abweichende Bindungsverhalten dürfte sehr wahrscheinlich eine veränderte Mizellstruktur anzusehen sein, da dieses Tensid herstellungsbedingt aus einer Vielzahl sehr unterschiedlicher Reaktionsprodukte zusammengesetzt ist (51).

Die Beziehung zwischen den Bindungsraten und den HLB-Werten der Tenside ist ein weiteres Indiz dafür, daß bei der Mischmizellbildung von tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika mit nichtionogenen Tensiden hydrophobe Wechselwirkungen eine bedeutende Rolle spielen. Vergleichbare Abhängigkeiten ergaben sich auch bei Untersuchungen zur Mischmizellbildung von Chlorphenoxamin-HCl, während entsprechende Befunde bei Stadacain-HCl und Tyrothricin eine gegenläufige Tendenz erkennen lassen (3,38,44).

3. Untersuchungen zur kritischen Mischmizellbildungskonzentration

Bei Untersuchungen zur Mischmizellbildung von Invertseifen mit Polyoxyethylenfettsäureestern konnte nachgewiesen werden, daß zum Teil bereits submizellare Konzentrationen beider Komponenten zur Bildung gemischter Mizellen genügen. Dieses Phänomen kann zu erheblichen Wirkungsverlusten bei antiseptischen Wirkstoffen führen (63). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte deshalb geprüft werden, inwieweit bei tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika ein ähnliches Verhalten beobachtet werden kann.

Mit Flupenthixol-di HCl, Nortriptylin- und Noxiptilin-HCl wurden drei Verbindungen ausgewählt, die sowohl hinsichtlich ihrer kolloid-chemischen Daten als auch in bezug auf die Bindungsaffinität gegenüber Polysorbat 60 große Unterschiede aufweisen. Das Mischungsverhältnis Arzneistoff : Polysorbat 60 wurde im Bereich von 1 : 10 bis 1 : 0,01 [g/g] variiert. Der Nachweis der kritischen Mischmizellbildungskonzentration erfolgte tensiometrisch.

Wie aus Abb. 25 hervorgeht, sinkt die c_k von Flupenthixol-di HCl in Gegenwart von Polysorbat 60 mit steigenden Konzentrationen des nichtionogenen Tensids immer weiter ab. Ähnliche Befunde ergaben sich auch für Nortriptylin- und Noxiptilin-HCl.

Deutliche Unterschiede zwischen den drei untersuchten Arzneistoffen zeigen sich jedoch, wenn man die beim jeweiligen Mischungsverhältnis erhaltenen kritischen Konzentrationen der Arzneistoffe zu denjenigen von Polysorbat 60 in Beziehung setzt. Bei Nortriptylin- und Noxiptilin-HCl wird die c_k immer erst dann erreicht, wenn Polysorbat 60 in einer Konzentration vorliegt, die zur Selbstassoziation dieses Tensids ausreichen würde. Es erfolgt somit lediglich ein Einbau von Arzneistoffmolekülen in nichtionogene Tensidmizellen.

Ganz andere Befunde ergeben sich dagegen bei Flupenthixol-di HCl, wie aus Tab. 15 zu entnehmen ist. Hier beteiligt sich das nichtionogene Tensid nur bis zu einem Mischungsanteil von

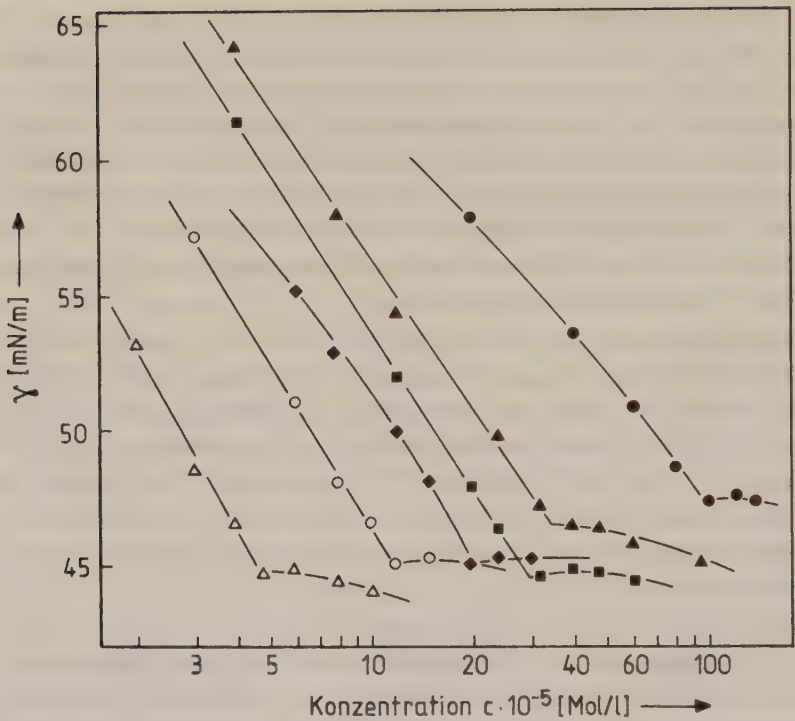


Abb. 25 Tensiometrischer Nachweis der kritischen Mischmizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl und Polysorbat 60 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)
(Abszisse: Konzentration von Flupenthixol-di HCl)

Flupenthixol-di HCl : Polysorbat 60 [g/g]

- | | | | |
|-----|-----------|-----|----------|
| -●- | 1 : 0 | -◆- | 1 : 0,05 |
| -▲- | 1 : 0,01 | -○- | 1 : 0,1 |
| -■- | 1 : 0,025 | -△- | 1 : 0,25 |

Arzneistoff- Tensid [g/g]	Arzneistoff- anteil [Mol %]	Polysorbat 60 $c(c_k)$ [Mol/l]	Flupenthixol- di HCl $c(c_k)$ [Mol/l]
0 : 1	0	$9,13 \cdot 10^{-6}$	0
1 : 10	20,6	$9,30 \cdot 10^{-6}$	$2,44 \cdot 10^{-6}$
1 : 5	34,1	$9,39 \cdot 10^{-6}$	$4,86 \cdot 10^{-6}$
1 : 2,5	50,9	$7,87 \cdot 10^{-6}$	$8,15 \cdot 10^{-6}$
1 : 1	72,1	$6,09 \cdot 10^{-6}$	$1,57 \cdot 10^{-5}$
1 : 0,5	83,8	$4,57 \cdot 10^{-6}$	$2,36 \cdot 10^{-5}$
1 : 0,25	91,2	$4,57 \cdot 10^{-6}$	$4,73 \cdot 10^{-5}$
1 : 0,1	96,3	$4,57 \cdot 10^{-6}$	$1,18 \cdot 10^{-4}$
1 : 0,05	98,1	$3,81 \cdot 10^{-6}$	$1,97 \cdot 10^{-4}$
1 : 0,025	99,0	$2,73 \cdot 10^{-6}$	$2,82 \cdot 10^{-4}$
1 : 0,01	99,6	$1,29 \cdot 10^{-6}$	$3,35 \cdot 10^{-4}$
1 : 0	100,0	0	$9,80 \cdot 10^{-4}$

Tab. 15 Konzentrationen von Polysorbat 60 und Flupenthixol-di HCl an der kritischen Mischmizellbildungskonzentration in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis

34,1 Mol % Flupenthixol-di HCl in Höhe seiner c_k an der kritischen Mischmizellbildungskonzentration. Wird der Arzneistoffanteil der Mischung jedoch weiter erhöht, so nimmt die zur Assoziation benötigte Tensidmenge von $9,39 \cdot 10^{-6}$ Mol/l beim Mischungsverhältnis 1 : 5 auf $4,57 \cdot 10^{-6}$ bei 1 : 0,5 deutlich ab. Danach kommt es bis zu einem Anteil des Arzneistoffs von 96,3 Mol % zu keiner weiteren Abnahme der an der c_k vorliegenden Tensidkonzentration. Steigt der Anteil an Flupenthixol-di HCl jedoch über 96,3 Mol %, wird die Tensidkonzentration nochmals stark reduziert. Bemerkenswert ist dabei insbesondere, daß bereits $1,29 \cdot 10^{-6}$ Mol/l Polysorbat 60

genügen, um die kritische Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl auf ein Drittel des ursprünglichen Wertes abzusenken.

Diskussion der Ergebnisse

Wie die Befunde zur Mischmizellbildung von Flupenthixol-di HCl zeigen, genügen oberhalb eines Arzneistoffanteils von 34,1 Mol % submizellare Konzentrationen des Tensids und des Arzneistoffs zur Ausbildung gemischter Mizellen. Dabei fällt auf, daß einerseits sehr geringe Mengen des nichtionogenen Tensids bei Flupenthixol-di HCl außerordentlich stark assoziationsfördernd wirken. Andererseits bewirkt jedoch Flupenthixol-di HCl selbst im Falle eines Überschusses an Polysorbat 60 keine Erniedrigung der c_k des nichtionogenen Tensids.

Dieses Verhalten kann folgendermaßen erklärt werden: Die Assoziation ionogener Tenside wird durch elektrostatische Abstoßungskräfte zwischen den ionischen Zentren der Moleküle behindert. Der Einbau nichtionogener Tenside in die Mizellen bewirkt eine Abschirmung der Ladungen und damit eine Förderung der Assoziation. Beim Einbau ionogener Tenside in nichtionogene Mizellen tritt eine Verstärkung der Assoziation in der Regel nur dann ein, wenn die Eigenschaften des lipophilen Anteils zu einer Erhöhung der freien Reaktionsenthalpie führen (63). Dies ist jedoch bei Flupenthixol-di HCl in Betracht des relativ starren Ringsystems nicht zu erwarten.

Die starke Erniedrigung der c_k von Flupenthixol-di HCl durch geringste Mengen an Polysorbat 60 verdient auch insofern besondere Beachtung, als solche Minimalkonzentrationen nichtionogener Tenside bei der Arzneimittelherstellung ohne weiteres als Verunreinigung auftreten, und auf diese Weise Bioverfügbarkeit und Stabilität (64) des Arzneistoffs verändern können.

4. Bindung an Poloxamer 188

Poloxamere sind ABA-Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere und nehmen unter den grenzflächenaktiven Verbindungen eine Sonderstellung ein. Im Unterschied zu anderen nicht-ionogenen Tensiden bestehen solche Verbindungen aus zwei hydrophilen Polyoxyethylenketten, die über eine hydrophobe Polyoxypropylenkette miteinander verbunden sind. Das Assoziationsverhalten dieser Tenside muß bis heute als nicht eindeutig geklärt betrachtet werden. Während für einzelne Derivate eine mizellare Aggregation nachgewiesen wurde (52), konnten für viele Verbindungen dieser Reihe bisher weder kritische Mizellbildungskonzentrationen noch Assoziatgewichte eindeutig bestimmt werden (53-56). Dennoch besitzen die Poloxamere in der pharmazeutischen Technologie erhebliche Bedeutung, da sie verglichen mit anderen nichtionogenen Tensiden eine geringe Toxizität aufweisen (58).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, zu prüfen inwieweit tri- und tetracyclische Psychopharmaka auch von Poloxamerderivaten mischmizellar gebunden werden. Unter den zahlreichen Verbindungen dieser Reihe wurde Poloxamer 188 (ABA-Polyoxyethylen-6600-Polyoxypropylen-1750-Copolymer) ausgewählt, da dieses Tensid auch zur Herstellung parenteraler Fettemulsionen verwendet wird (51). Von den tri- und tetracyclischen Psychopharmaka wurden Desipramin-, Amitriptylin- und Melitracen-HCl eingesetzt, da diese Substanzen unterschiedliche chemische Strukturen repräsentieren und gleichzeitig von Polysorbat 60 verschieden stark mischmizellar gebunden werden. Der gebundene Anteil wurde wiederum gelchromatographisch bestimmt.

4.1 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf das Bindungsverhalten

Zur Untersuchung des Einflusses der Arzneistoffkonzentration auf das Ausmaß der Bindung an Poloxamer 188 wurde der Anteil des nichtionogenen Tensids mit jeweils 1% konstant gehalten, und die Konzentration des Arzneistoffs in der Weise variiert,

Desipramin-HCl		Amitriptylin-HCl		Melitracen-HCl	
c [Mol/l]	Rest- Konz.[%]	c [Mol/l]	Rest- Konz.[%]	c [Mol/l]	Rest- Konz.[%]
$6,90 \cdot 10^{-4}$	89,7	$6,28 \cdot 10^{-4}$	89,4	$6,37 \cdot 10^{-4}$	91,4
$3,33 \cdot 10^{-3}$	88,1	$1,62 \cdot 10^{-3}$	89,8	$1,54 \cdot 10^{-3}$	89,8
$9,94 \cdot 10^{-3}$	86,2	$5,44 \cdot 10^{-3}$	89,2	$3,09 \cdot 10^{-3}$	89,4
$1,65 \cdot 10^{-2}$	87,4	$9,55 \cdot 10^{-3}$	87,8	$5,22 \cdot 10^{-3}$	88,2

Tab. 16 Bindung von Desipramin-, Amitriptylin- und Melitracen-HCl an Poloxamer 188 (c = 1,0%) in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration (Acetatspuffer pH 5,0; I = 0,154)

daß der freie Anteil bei der höchsten Konzentration noch deutlich unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration lag.

Wie aus Tab. 16 hervorgeht, wird der prozentual gebundene Anteil durch eine Veränderung der Arzneistoffkonzentration nicht beeinflusst. Die Mittelwerte der Restkonzentrationen liegen mit 87,9 für Desipramin-HCl, 89,1 bei Amitriptylin-HCl und 89,7% für Melitracen-HCl sehr hoch und lassen keine Differenzierung in Abhängigkeit von der chemischen Struktur der einzelnen Arzneistoffe erkennen.

4.2 Einfluß der Tensidkonzentration auf das Bindungsverhalten

Zur Überprüfung des Einflusses der Konzentration an Poloxamer 188 auf das Bindungsverhalten wurde die Tensidkonzentration im Bereich von 0,5-2,5% variiert, und die Arzneistoffkonzentration mit 0,1% konstant gehalten.

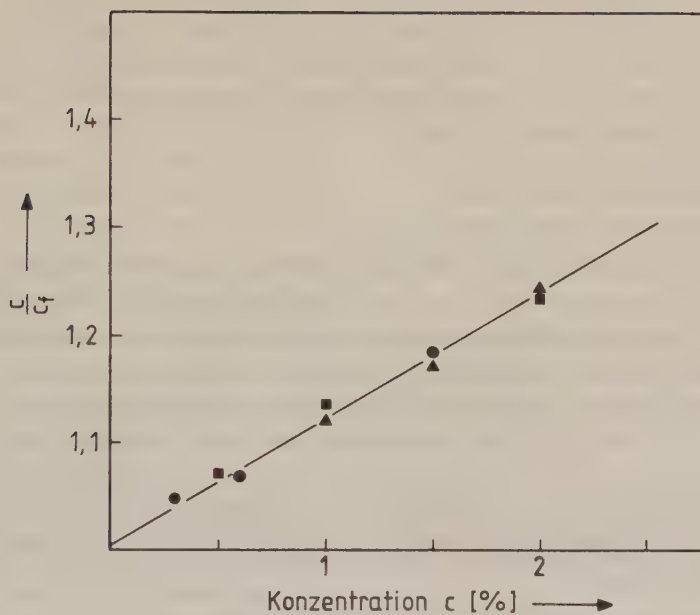


Abb. 26 Einfluß der Tensidkonzentration auf die Bindung von Desipramin-, Amitriptylin- und Melitracen-HCl an Poloxamer 188 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Desipramin-HCl
- Amitriptylin-HCl
- ▲- Melitracen-HCl

Wird die Konzentration an Poloxamer 188 gegen das Verhältnis der Ausgangskonzentration zum ungebundenen Anteil aufgetragen, so ergibt sich jeweils eine Gerade, deren Steigung ein Maß für die Bindungsstärke ist (Abb. 26). Dabei zeigt sich ebenfalls, daß zwischen den drei Arzneistoffen keine Unterschiede hinsichtlich ihrer Bindungsaffinität gegenüber Poloxamer 188 festzustellen sind.

Diskussion der Ergebnisse

Wie die erhobenen Befunde zeigen, besitzen tri- und tetracyclische Antidepressiva und Neuroleptika gegenüber Poloxamer 188 nur eine vergleichsweise geringe Bindungsaffinität, obwohl die gleichen Arzneistoffe von Polyoxyethylenfettsäurederivaten in ganz erheblichem Maße mischmizellar gebunden werden. Ein Vergleich der Bindungswerte verschiedener Lokalanästhetika bei Polysorbat 20 und Poloxamer 188 läßt jedoch auch bei dieser Verbindungsklasse unter Berücksichtigung der jeweiligen Milieubedingungen ähnlich große Unterschiede erkennen (3,57).

Das abweichende Bindungsverhalten von Poloxamer 188 ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die unterschiedlichen kolloidchemischen Eigenschaften zurückzuführen, da dieses Tensid zu jenen Verbindungen gehört, deren Assoziationsverhalten noch nicht eindeutig geklärt ist. Nach PRASAD und Mitarbeitern spricht vieles dafür, daß solche Tenside bereits in niedrigen Konzentrationen monomolekulare Aggregate bilden, bei denen die im Innern verknäult vorliegenden Polyoxypropylenketten nach außen durch die Polyoxyethylenanteile abgeschirmt werden (55). Unter diesen Voraussetzungen dürften Arzneistoffe in erster Linie über ihre hydrophilen Molekülanteile an der Oberfläche solcher Poloxameraggregate gebunden werden. In dieser Hinsicht bestehen jedoch keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei untersuchten Arzneistoffen, da alle drei unter den gewählten Milieubedingungen vollständig dissoziiert vorliegen. Aufgrund der geringen Bindungsaffinität erscheint Poloxamer 188 als ungeeignet zur Retardierung von Injektionslösungen tri- und tetracyclischer Psychopharmaka.

5. Bindung an Polyvinylpyrrolidon

Das hydrophile Makromolekül Polyvinylpyrrolidon findet als Lösungsvermittler, Filmbildner und Bindemittel Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln. Aufgrund der im Molekül vorhandenen Amidfunktionen können zahlreiche Arzneistoffe an diesen Hilfsstoff gebunden werden (58). Solche Bindungen werden unter anderem auch zur Freisetungsverzögerung bei Injektionslösungen genutzt (51). Unter den amphiphilen Arzneistoffen konnten vor allem bei zahlreichen Lokalanästhetika und Phenothiazinderivaten Bindungen an Polyvinylpyrrolidon nachgewiesen werden (59,60).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde deshalb das Bindungsverhalten einiger ausgewählter Antidepressiva und Neuroleptika untersucht und mit dem Ausmaß der Mischmizellbildung mit nichtionogenen Tensiden verglichen.

Unter den verschiedenen Polyvinylpyrrolidontypen wurde das relativ niedermolekulare Derivat K 25 ausgewählt. Als Arzneistoffe wurden wiederum Desipramin-, Amitriptylin- und Melitracen-HCl eingesetzt.

5.1 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf das Bindungsverhalten

Um die Bindungsaffinität in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration zu ermitteln, wurde die Konzentration an Polyvinylpyrrolidon konstant gehalten und die Arzneistoffkonzentration mit den bereits genannten Einschränkungen variiert.

Die Ergebnisse zeigen ebenso wie bei Poloxamer 188, daß der prozentual gebundene Anteil unabhängig von der eingesetzten Arzneistoffkonzentration ist. Die Bindungsaffinität ist insgesamt als relativ niedrig einzustufen. Die gemittelten freien Anteile lassen mit Werten von 91,5 (Desipramin-HCl), 90,3 (Amitriptylin-HCl) und 88,6% (Melitracen-HCl) nur vergleichsweise geringfügige Unterschiede zwischen den einzelnen Arzneistoffen erkennen.

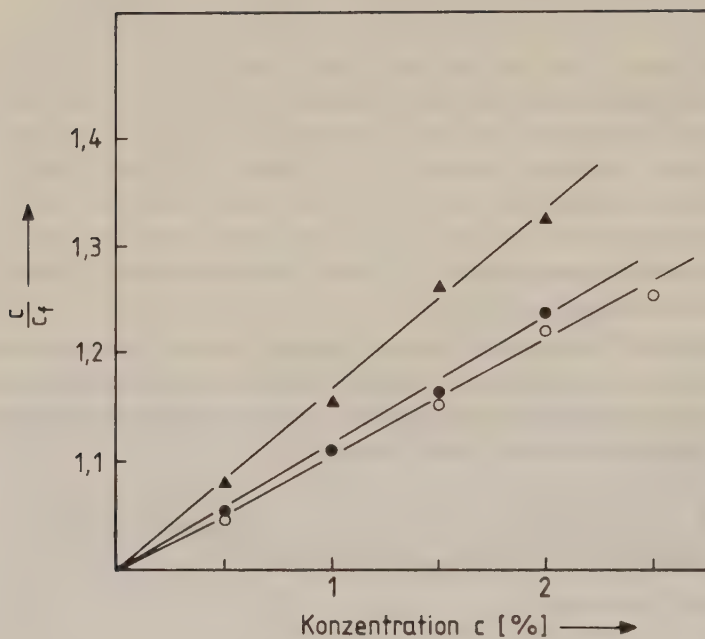


Abb. 27 Einfluß der Hilfsstoffkonzentration auf die Bindung von Desipramin-, Amitriptylin- und Melitracen-HCl an Polyvinylpyrrolidon K 25 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- o- Desipramin-HCl
- Amitriptylin-HCl
- ▲- Melitracen-HCl

5.2 Einfluß der Hilfsstoffkonzentration auf das Bindungsverhalten

Um weitere Aufschlüsse über das Bindungsverhalten tri- und tetracyclischer Psychopharmaka gegenüber Polyvinylpyrrolidon K 25 zu erhalten, wurde der gebundene Anteil in Abhängigkeit von der Konzentration des hydrophilen Makromoleküls im Bereich von 0,5 bis 2,5% ermittelt. Die Arzneistoffkonzentration wurde mit jeweils 0,1% konstant gehalten.

Wie aus Abb. 27 hervorgeht, ergibt sich bei der Auftragung des Quotienten aus der Gesamtkonzentration und dem freien Anteil gegen die Hilfsstoffkonzentration eine lineare Beziehung. Dabei ergibt sich für Melitracen-HCl die relativ stärkste Bindungsaffinität, während Desipramin- und Amisulpridin-HCl in geringerem Maße an Polyvinylpyrrolidon gebunden werden.

Diskussion der Ergebnisse

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, werden die drei untersuchten Arzneistoffe von Polyvinylpyrrolidon in wesentlich geringerem Umfang gebunden, als durch Polyoxyethylenfettsäureester. Dagegen läßt ein Vergleich mit den Bindungsraten bei Poloxamer 188 nur sehr geringfügige Unterschiede erkennen. Dieser Befund kann als weiteres Indiz für die bereits diskutierte Möglichkeit der intramolekularen Assoziation bei verschiedenen Poloxamerderivaten gewertet werden. THOMA und WILL fanden bei Invertseifen ebenfalls ein übereinstimmendes Bindungsverhalten gegenüber Methylcellulose und zwei verschiedenen ABA-Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymeren (63).

Setzt man die Bindungsaffinität gegenüber Polyvinylpyrrolidon in Beziehung zum Assoziationsverhalten der Arzneistoffe, so ergibt sich folgender Zusammenhang: Melitracen-HCl wird als Verbindung mit der niedrigsten kritischen Mizellbildungskonzentration am stärksten gebunden, während Desipramin-HCl die höchste c_k und die niedrigste Bindungsrate aufweist. Entsprechende Beziehungen zwischen Assoziations- und Bindungs-

verhalten werden auch durch Untersuchungen von VOIGT und Mitarbeitern zur Bindung von Phenothiazinderivaten an Polyvinylpyrrolidon bestätigt (60). Die Aussagekraft solcher Beziehungen wird jedoch bei den vorliegenden Befunden durch die relativ kleinen Unterschiede sowie die geringe Zahl untersuchter Arzneistoffe eingeschränkt.

6. Überprüfung der gelchromatographisch erhaltenen Werte durch vergleichende Untersuchungen mittels Gleichgewichtsdialyse

Die Gleichgewichtsdialyse findet als Untersuchungsmethode zur Erkennung von Wechselwirkungen zwischen Arznei- und Hilfsstoffen ebenso weite Verbreitung wie zur Bestimmung der Eiweißbindung, und gilt gewissermaßen als Standardmethode für solche Problemstellungen (61,78). In deutlich geringerem Maße wurde dagegen bisher die Gelchromatographie für Messungen herangezogen, da sie zwar in der Regel schneller durchführbar ist, aber weniger universell eingesetzt werden kann. Insbesondere wurden kaum Arbeiten bekannt, bei denen Wechselwirkungen von Arzneistoffen mit hydrophilen Makromolekülen oder Poloxamerderivaten mit Hilfe der Gelchromatographie untersucht wurden.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, zu prüfen, inwieweit die mit beiden Verfahren erhaltenen Bindungswerte übereinstimmen.

Zu diesem Zweck wurde die Mischmizellbildung von Flupenthixol-di HCl mit Polysorbat 60 und die Bindung von Melitracen-HCl an Poloxamer 188 und Polyvinylpyrrolidon K 25 mit beiden Methoden vergleichend untersucht. Um eine Verfälschung der mittels Gleichgewichtsdialyse ermittelten Werte aufgrund des Donnan-Effekts weitgehend auszuschließen, wurden nur Arzneistoffkonzentrationen unter $6,5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l in die Untersuchungen einbezogen. Zur Durchführung der Gleichgewichtsdialyse wurden Cellulosemembranen ausgewählt, da sie durch ionogene und nichtionogene Tenside in ihren Eigenschaften nur geringfügig verändert werden (62).

Die mit beiden Methoden erhaltenen Bindungswerte sind in Tab. 17 gegenübergestellt. Sowohl bei Polysorbat 60, als auch bei Poloxamer 188 und Polyvinylpyrrolidon K 25 führen beide Verfahren zu sehr gut übereinstimmenden Ergebnissen. Somit konnte der Beweis erbracht werden, daß die Gelchromatographie zur Untersuchung von Wechselwirkungen der tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika mit den genannten Hilfsstoffen ebenso geeignet ist wie die Gleichgewichtsdialyse.

Gelchromatographie		Gleichgewichtsdialyse	
c [Mol/l]	Rest- Konz. [%]	c [Mol/l]	Rest- konz. [%]
$4,06 \cdot 10^{-4}$	6,5	$3,98 \cdot 10^{-4}$	9,9
$9,91 \cdot 10^{-4}$	9,5	$9,95 \cdot 10^{-4}$	11,0
$1,97 \cdot 10^{-3}$	12,5	$1,97 \cdot 10^{-3}$	13,2
$3,33 \cdot 10^{-3}$	14,2	$3,35 \cdot 10^{-3}$	15,2
$4,94 \cdot 10^{-3}$	14,7	$4,93 \cdot 10^{-3}$	14,8
Arzneistoff: Flupenthixol-di HCl			
Hilfsstoff : Polysorbat 60			
$6,37 \cdot 10^{-4}$	91,4	$1,54 \cdot 10^{-4}$	90,4
$1,54 \cdot 10^{-3}$	89,8	$2,60 \cdot 10^{-3}$	89,9
$3,09 \cdot 10^{-3}$	89,2	$3,82 \cdot 10^{-3}$	89,3
$5,22 \cdot 10^{-3}$	88,2	$6,11 \cdot 10^{-3}$	89,7
Arzneistoff: Melitracen-HCl			
Hilfsstoff : Poloxamer 188			
$1,53 \cdot 10^{-3}$	87,2	$1,52 \cdot 10^{-3}$	85,0
$3,06 \cdot 10^{-3}$	86,6	$3,05 \cdot 10^{-3}$	86,2
$4,61 \cdot 10^{-3}$	89,9	$4,57 \cdot 10^{-3}$	85,5
$6,71 \cdot 10^{-3}$	90,7	$6,10 \cdot 10^{-3}$	86,1
Arzneistoff: Melitracen-HCl			
Hilfsstoff : Polyvinylpyrrolidon K 25			

Tab. 17 Gegenüberstellung der gelchromatographisch
und mittels Gleichgewichtsdialyse erhaltenen
Bindungswerte (Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154)

III. Beeinflussung der Freisetzung von tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika aus mizellaren und mischmizellaren Lösungen

Für die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels ist die Diffusionsfähigkeit des Wirkstoffs durch biologische Membranen von entscheidender Bedeutung. Wichtige Einflußfaktoren sind in diesem Zusammenhang der Verteilungskoeffizient und der Diffusionskoeffizient sowie Fläche und Dicke der eingesetzten Membran. Werden Temperatur und Viskosität des Lösungsmittels konstant gehalten, so wird der Diffusionskoeffizient ausschließlich von der Teilchengröße der gelösten Moleküle bestimmt.

Dies bedeutet, daß eine Zunahme der Teilchengröße, wie sie bei der Kolloidassoziation amphiphiler Arzneistoffe nachgewiesen wurde, auch zu einer Verminderung der Diffusionsgeschwindigkeit führen kann. Bei dem Phenothiazinderivat Thioridazin-HCl nimmt beispielsweise die Diffusionsrate oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration erheblich ab (1). Die verlängerte Wirkungsdauer bei assoziiert vorliegenden Lokalanästhetika wird ebenfalls auf eine verminderte Diffusionsfähigkeit der Arzneistoffmoleküle zurückgeführt (2). Ähnliche Tendenzen konnten außerdem bei Untersuchungen zum Resorptionsverhalten von α -Aescin-Natrium beobachtet werden (65).

Darüber hinaus kann die Diffusionsgeschwindigkeit amphiphiler Arzneistoffe auch durch Mischmizellbildung mit ionogenen und nichtionogenen Tensiden erheblich reduziert werden. So wird zum Beispiel die Dialysiergeschwindigkeit bei Thioridazin-HCl bereits durch sehr geringe Konzentrationen nichtionogener Tenside stark herabgesetzt (66). Auch bei Chlorpromazin-HCl führten entsprechende Untersuchungen zu sehr ähnlichen Ergebnissen (68). In lokalanästhetikahaltigen Dermatika können solche mischmizellaren Wechselwirkungen sogar einen vollständigen Wirkungsverlust zur Folge haben (3).

Bei tri- und tetracyclischen Antidepressiva und Neuroleptika sind solche Einflußnahmen dagegen bisher kaum untersucht worden. Die Befunde zum Assoziations- und Bindungsverhalten las-

sen jedoch erhebliche Auswirkungen auf die Diffusion dieser Arzneistoffe erwarten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, ausgehend vom Diffusionsverhalten tri- und tetracyclischer Psychopharmaka bei verschiedenen Arzneistoffkonzentrationen, zu untersuchen, inwieweit die Freigabe dieser Arzneistoffe durch Zusatz des- aggregierender oder mischmizellbildender Hilfsstoffe verändert werden kann.

1. Freisetzung aus mizellaren Lösungen

Zur in vitro-Überprüfung des Diffusionsverhaltens von Arzneistoffen werden zahlreiche Methoden beschrieben. Dabei gelten Verfahren, bei denen künstliche lipophile oder von Tieren gewonnene natürliche Membranen zum Einsatz kommen, als besonders geeignet, da solche Modelle den physiologischen Verhältnissen am ehesten entsprechen.

Einflußnahmen kolloid-chemischer Wechselwirkungen auf die Membranpermeation wurden vor allem an der Epithelmembran des Goldfisches *Carassius auratus* untersucht (11,69-72). Der Nachteil dieser Methode besteht jedoch darin, daß die kolloidchemisch bedingten Permeationsunterschiede häufig durch starke Veränderungen der Membraneigenschaften überlagert werden (11, 66,71,72). Solche Effekte wurden bei der Verwendung künstlicher, hydrophiler Membranen in weit geringerem Umfang beobachtet, wobei sich insbesondere Membranen aus regenerierter Cellulose als besonders inert gegenüber grenzflächenaktiven Wirk- und Hilfsstoffen erwiesen haben (62,73).

Membranen aus diesem Material wurden deshalb auch für die vorliegenden Untersuchungen eingesetzt. Die Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit erfolgte bei 37°C mit Hilfe einer rotierenden Dialysezelle annähernd unter sink-Bedingungen. Die freigesetzte Arzneistoffmenge wurde spektralphotometrisch in einer Durchflußzelle bestimmt.

1.1 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Freisetzungsgeschwindigkeit

Zur Aufklärung von Einflüssen der Arzneistoffkonzentration auf die Freigabe tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika aus wäßrigen Lösungen wurden mit Flupenthixol-di HCl, Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl zunächst drei Verbindungen unterschiedlicher chemischer Struktur mit relativ niedrigen kritischen Mizellbildungskonzentrationen untersucht. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wurde jeweils bei einer submizellaren und mehreren mizellaren Konzentrationen bestimmt.

Wie aus Abb. 28 hervorgeht, wird die Freisetzung bei Flupenthixol-di HCl von der Arzneistoffkonzentration sehr stark beeinflusst. Während bei Konzentrationen von $7,88 \cdot 10^{-4}$ und $1,97 \cdot 10^{-3}$ Mol/l nach etwa vier Stunden die gesamte Arzneistoffmenge freigesetzt ist, verlängert sich dieser Zeitraum bei $3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l auf etwa 5,5 und bei $7,88 \cdot 10^{-3}$ Mol/l auf ungefähr 7,5 Stunden. Bei einer weiteren Erhöhung der Arzneistoffkonzentration auf $1,58 \cdot 10^{-2}$ Mol/l wird die vollständige Freisetzung erst nach über 10 Stunden erreicht.

Im Gegensatz dazu wird die Freigabe von Clomipramin-HCl bei höheren Arzneistoffkonzentrationen nur in relativ geringem Maße verzögert (Abb. 29). Der Zeitraum bis zur vollständigen Freisetzung wird beispielsweise bei $2,85 \cdot 10^{-2}$ Mol/l gegenüber der submizellaren Konzentration von $7,11 \cdot 10^{-3}$ Mol/l nur um etwa eine Stunde verlängert. Entsprechende Untersuchungen mit Melitracen-HCl ergaben ähnlich geringfügige Unterschiede.

Da der Zeitpunkt der vollständigen Wirkstofffreigabe jedoch nur relativ ungenau ermittelt werden kann, wurde jeweils die Zeit bestimmt, nach der 50% der eingesetzten Arzneistoffmenge durch die Membran diffundiert waren.

Die in Tab. 18 wiedergegebenen Ergebnisse lassen weitere Unterschiede zwischen den drei untersuchten Arzneistoffen erkennen: Bereits im submizellaren Konzentrationsbereich wird Flupenthixol-di HCl mit einer Halbwertszeit von 50 Minuten deutlich langsamer freigesetzt als die beiden anderen Verbindungen. Die Freisetzung von Clomipramin-HCl und Melitracen-

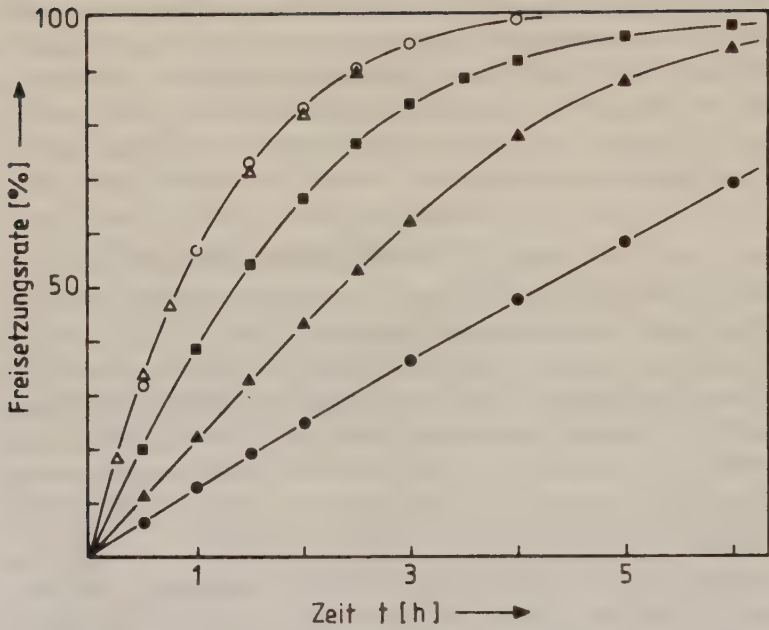


Abb. 28 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Freisetzung von Flupenthixol-di HCl (Acetatspuffer pH 5,0; I = 0,154, T = 37°C)

- Δ- 7,88·10⁻⁴ Mol/l
- 1,97·10⁻³ Mol/l
- 3,94·10⁻³ Mol/l
- ▲- 7,88·10⁻³ Mol/l
- 1,58·10⁻² Mol/l

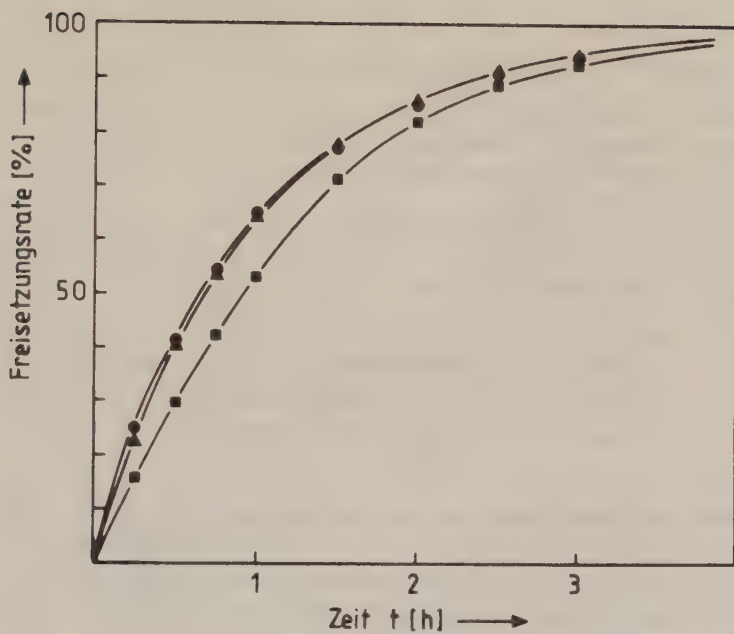


Abb. 29 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Freisetzung von Clomipramin-HCl (Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154, T = 37°C)

●- 7,11 · 10⁻³ Mol/l

▲- 1,42 · 10⁻² Mol/l

■- 2,85 · 10⁻² Mol/l

Flupenthixol-di HCl		Clomipramin-HCl		Melitracen-HCl	
c [Mol/l]	t ₅₀ [min]	c [Mol/l]	t ₅₀ [min]	c [Mol/l]	t ₅₀ [min]
$7,88 \cdot 10^{-4}$	50,0	$7,11 \cdot 10^{-3}$	39,0	$7,62 \cdot 10^{-3}$	38,5
$1,97 \cdot 10^{-3}$	51,0	$1,42 \cdot 10^{-2}$	41,5	$1,52 \cdot 10^{-2}$	41,0
$3,94 \cdot 10^{-3}$	82,0	$2,85 \cdot 10^{-2}$	56,5	$3,05 \cdot 10^{-2}$	47,0
$7,88 \cdot 10^{-3}$	141,0	-	-	-	-
$1,58 \cdot 10^{-2}$	251,0	-	-	-	-

Tab. 18 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Halbwertszeit der Freisetzung t₅₀ bei Flupenthixol-di HCl, Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl (Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154, T = 37°C)

HCl wird überhaupt erst bei Konzentrationen um $3 \cdot 10^{-2}$ Mol/l signifikant verzögert. Ein Vergleich der jeweils höchsten untersuchten Konzentrationen macht dagegen die starke Freisetzungverzögerung bei Flupenthixol-di HCl besonders deutlich: Schon bei einer Konzentration von $1,58 \cdot 10^{-2}$ Mol/l liegt die Halbwertszeit dieses Arzneistoffs vier- bis fünfmal so hoch wie bei etwa doppelt so hohen Konzentrationen der beiden anderen Verbindungen.

1.2 Temperaturabhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit

Nach dem Einsteinschen Diffusionsgesetz wird die Diffusion durch eine Erniedrigung der Temperatur verlangsamt. In diesem Zusammenhang sollte geprüft werden, ob die zu erwartende Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit nur durch eine langsamere Diffusion bedingt ist, oder ob hierfür auch Veränderungen der kolloid-chemischen Eigenschaften von Bedeutung sind.

Da sämtliche kolloid-chemischen Parameter bei 20,0°C bestimmt worden sind, wurden die Messungen mit Flupenthixol-di HCl

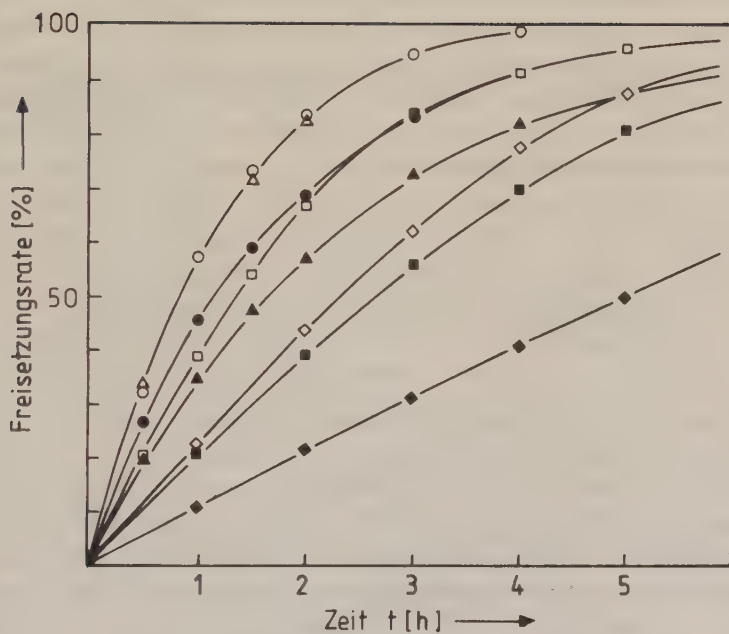


Abb. 30 Einfluß der Temperatur auf die Freisetzung von Flupenthixol-di HCl in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

37°C: offene Symbole 20°C: geschlossene Symbole

-○- $7,88 \cdot 10^{-4}$ Mol/l

-△- $1,97 \cdot 10^{-3}$ Mol/l

-□- $3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l

-◇- $7,88 \cdot 10^{-3}$ Mol/l

zur Aufklärung des Temperatureinflusses auf die Freisetzung ebenfalls bei dieser Temperatur durchgeführt.

Wie aus Abb. 30 hervorgeht, bewirkt eine Erniedrigung der Temperatur von 37 auf 20°C bei allen untersuchten Flupenthixol-Konzentrationen eine deutliche Verminderung der Diffusionsgeschwindigkeit. Bereits im submizellaren Konzentrationsbereich verlängert sich der Zeitraum bis zur vollständigen Wirkstofffreigabe um etwa 50%. Zur genaueren Auswertung der erhaltenen Ergebnisse wurden wiederum die Halbwertszeiten der Freisetzung gegenübergestellt.

c [Mol/l]	20°C t ₅₀ [min]	37°C t ₅₀ [min]
$7,88 \cdot 10^{-4}$	70,0	50,0
$1,97 \cdot 10^{-3}$	98,0	51,0
$3,94 \cdot 10^{-3}$	158,0	82,0
$7,88 \cdot 10^{-3}$	300,0	141,0

Tab. 19 Einfluß der Temperatur auf die t₅₀ von Flupenthixol-di HCl in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration (Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154)

Aus Tab. 19 kann entnommen werden, daß die Freigabe des Arzneistoffs im mizellaren Konzentrationsbereich bei 37°C etwa doppelt so schnell erfolgt als bei 20°C, wobei die Beschleunigung der Freisetzung mit steigenden Arzneistoffanteilen leicht zunimmt. Ein besonders auffälliges Resultat ergibt sich bei einer Konzentration von $1,97 \cdot 10^{-3}$ Mol/l, die der doppelten kritischen Mizellbildungskonzentration entspricht: Während die Halbwertszeit bei 20°C in bezug auf die submizellare Konzentration noch um 40% zunimmt, ist bei 37°C zwischen beiden Halbwertszeiten kein signifikanter Unterschied mehr erkennbar. Vergleicht man die jeweilige Zunahme der Diffusionsgeschwin-

digkeit im mizellaren und submizellaren Konzentrationsbereich, so wird deutlich, daß die Freisetzung unterhalb der c_k durch eine Erhöhung der Temperatur wesentlich weniger stark beschleunigt wird, als oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration.

1.3 Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit durch Propandiol-1,2

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, daß hydrotrope Stoffe die Assoziationstendenz tri- und tetracyclischer Psychopharmaka teilweise erheblich abschwächen. Bei mizellaren Lösungen von Lokalanästhetika bewirkte ein Zusatz von hydrotropen Stoffen teilweise bedeutende Wirkungssteigerungen, die auf eine verbesserte Diffusionsfähigkeit des Wirkstoffs zurückgeführt werden (3).

Zur Untersuchung entsprechender Einflußnahmen bei Flupenthixol-di HCl wurde Propandiol-1,2 ausgewählt, da eine Reihe anderer, zum Teil wesentlich stärker desaggregierend wirkender Verbindungen bei der spektralphotometrischen Bestimmung des Arzneistoffs interferiert oder Cellulosemembranen angreift. Propandiol-1,2 wurde jeweils nur der Arzneistofflösung zugesetzt.

Wie aus Abb. 31 hervorgeht, ist der Einfluß von Propandiol-1,2 auf die Freisetzung von Flupenthixol-di HCl in hohem Maße abhängig von der eingesetzten Arzneistoffkonzentration. Im submizellaren Konzentrationsbereich kommt es auf Zusatz von Propandiol-1,2 zu einer deutlichen Verzögerung der Freisetzung. Die Halbwertszeit steigt von 50 Minuten in reiner Pufferlösung auf 61 Minuten bei einer Konzentration von 3 Mol/l Propandiol-1,2.

Bei mizellaren Konzentrationen von Flupenthixol-di HCl nimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit dagegen erheblich zu. Dabei wird die relativ stärkste Beschleunigung jeweils bei einer Propandiol-Konzentration von 1 Mol/l erreicht. Wird dieser Anteil weiter auf 2 und 3 Mol/l erhöht, so fällt die entsprechende Zunahme der Diffusionsgeschwindigkeit deutlich gerin-

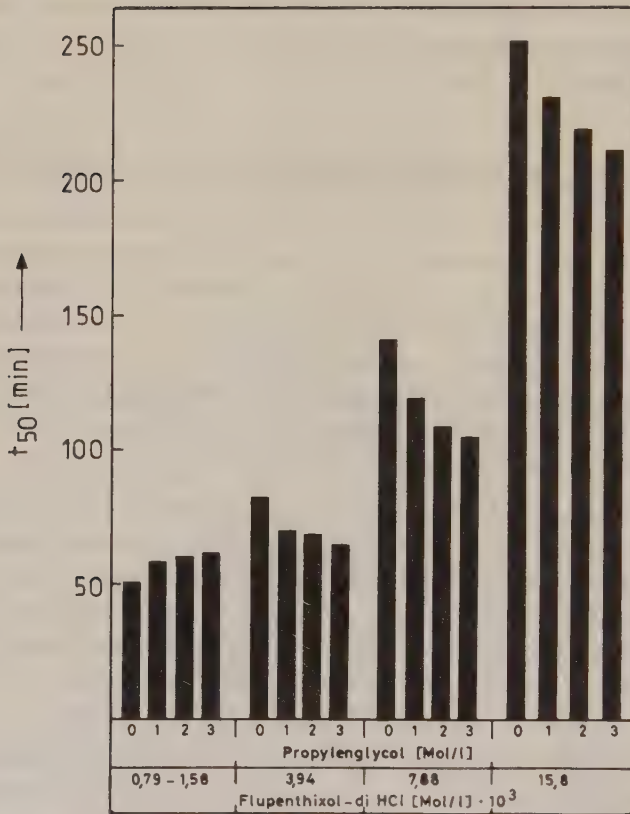


Abb. 31 Einfluß von Propandiol-1,2 auf die Halbwertszeit der Freisetzung t_{50} bei Flupenthixol-di HCl in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration (Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154, T = 37°C)

ger aus. Eine fast vollständige Aufhebung der assoziationsbedingten Freisetungsverzögerung gelingt nur bei einer Arzneistoffkonzentration von $3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l. Die Halbwertszeit liegt hier in Gegenwart von 3 Mol/l Propandiol-1,2 mit 65 Minuten nur noch unwesentlich über dem zugehörigen submizellaren Vergleichswert von 61 Minuten.

Vergleicht man die Zunahme der Freisetzungsgeschwindigkeit bei einer Propandiolkonzentration von jeweils 1 Mol/l, so wird deutlich, daß die beschleunigende Wirkung der hydrotrophen Verbindung bei $3,94$ und $7,88 \cdot 10^{-3}$ Mol/l Flupenthixol-di HCl mit einer Verminderung der Halbwertszeit von 14,6 und 15,6% etwa gleich stark ist. Bei einer Arzneistoffkonzentration von $1,58 \cdot 10^{-2}$ nimmt die t_{50} dagegen nur noch um 8,0% ab.

1.4 Diskussion der Ergebnisse

Die erhobenen Befunde zeigen, daß die Membrandiffusion tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika durch Kolloidassoziation der Arzneistoffe erheblich verlangsamt werden kann. Das Ausmaß der Freisetungsverzögerung wird in hohem Maße von den kolloid-chemischen Eigenschaften der einzelnen Verbindungen bestimmt und kann durch eine Erhöhung der Temperatur sowie durch Zusatz von Propandiol-1,2 deutlich vermindert werden.

Zur eingehenderen Interpretation der erhaltenen Ergebnisse wurde die Halbwertszeit t_{50} in Beziehung zur Arzneistoffkonzentration gesetzt (Abb. 32). Dabei fällt auf, daß die Freisetzung von Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl auch bei Konzentrationen, die etwa zweieinhalb- bis dreimal höher als die kritische Mizellbildungskonzentration liegen, nur geringfügig verzögert wird. Bei Flupenthixol-di HCl führt die Mizellbildung dagegen zu einer starken Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit, wobei die Verzögerung ebenfalls nicht unmittelbar an der c_k , sondern bei deutlich höheren Konzentrationen beginnt. Dieses zunächst überraschende Ergebnis kann in Übereinstimmung mit anderen Autoren dahingehend interpretiert werden, daß die Mizellbildung nicht schlagartig, sondern

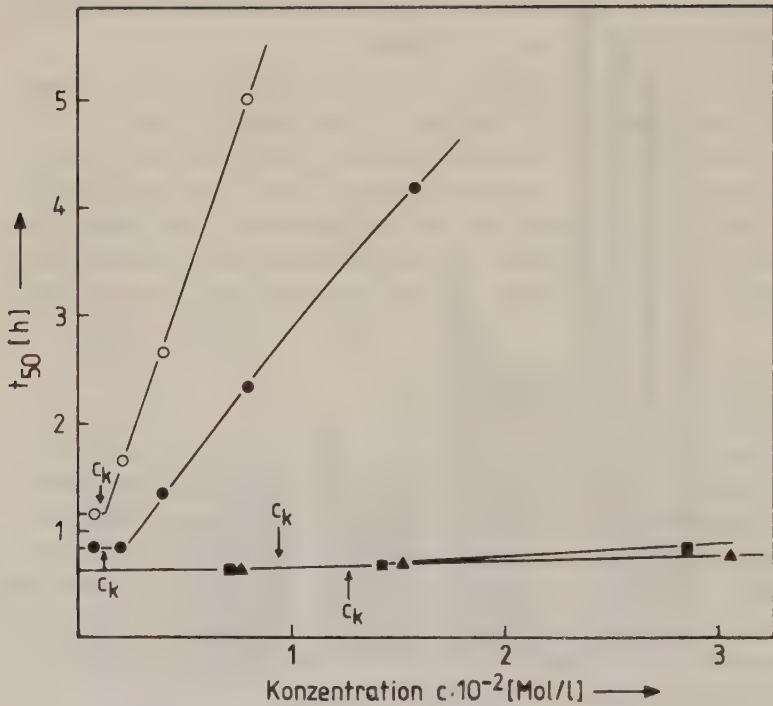


Abb. 32 Einfluß der Arzneistoffkonzentration und der Temperatur auf die Halbwertszeit t_{50} von Flupenthixol-di HCl, Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- o- Flupenthixol-di HCl (20°C)
- Flupenthixol-di HCl (37°C)
- Clomipramin-HCl (37°C)
- ▲- Melitracen-HCl (37°C)

stufenweise über einen größeren Konzentrationsbereich erfolgt (24,74-76). Die kritische Mizellbildungskonzentration wird in diesem Zusammenhang als Nachweisgrenze für Mizellen (74), oder auch als die Konzentration definiert, bei deren Überschreitung keine weitere Zunahme der Monomerenkonzentration mehr erfolgt (24,76). Als weitere Bestätigung für solche Vorstellungen kann die Auswertung der vorliegenden Befunde nach dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz gewertet werden: Für Flupenthixol-di HCl ergibt sich beispielsweise auch bei Konzentrationen, die weit oberhalb der c_k liegen eine ständig zunehmende Freisetzungsgeschwindigkeit, die erst bei Annäherung an die kritische Mizellbildungskonzentration konstante Werte annimmt (Abb. 39).

Die geringere submizellare Freisetzungsgeschwindigkeit von Flupenthixol-di HCl gegenüber den beiden anderen Arzneistoffen kann bei einer Ausschlußgrenze der verwendeten Membran von 5000 mit den jeweiligen Molekulargewichten erklärt werden. Die entsprechenden Werte von Clomipramin-HCl (MG 351,33) und Melitracen-HCl (MG 327,88) liegen deutlich niedriger als bei Flupenthixol-di HCl (MG 507,46) und unterscheiden sich nur geringfügig.

Wie aus Abb. 32 weiterhin hervorgeht, setzt die Freisetzungsverzögerung von Flupenthixol-di HCl im Falle einer Verminderung der Temperatur bereits bei niedrigeren Konzentrationen ein und wird oberhalb der c_k im Mittel verdoppelt, während im submizellaren Konzentrationsbereich nur eine Zunahme von etwa 40% zu verzeichnen ist. Dieser große Unterschied zeigt eindeutig, daß nicht nur die Diffusion, sondern auch das Assoziationsverhalten stark temperaturabhängig ist. Vergleicht man die vorliegenden Befunde mit dem Einfluß der Temperatur auf die kritische Mizellbildungskonzentration, so zeigt sich, daß die c_k von Flupenthixol-di HCl bei 37°C nur um etwa 20% höher liegt als bei 20°C, obwohl Beginn und Ausmaß der Freisetzungsverzögerung gleichzeitig um ungefähr 50% abnehmen. Dies bedeutet, daß die Temperatur Stabilität und Gleichgewichtslage der Flupenthixol-Mizellen in wesentlich stärkerem Maße beeinflußt als den Beginn der Assoziation.

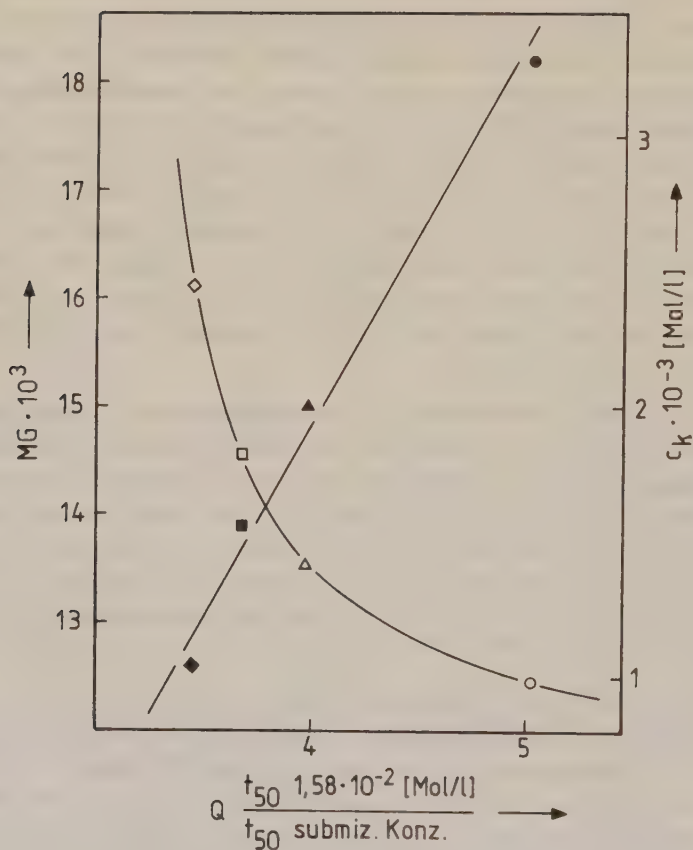


Abb. 33 Beziehungen zwischen dem Verlängerungsfaktor der Halbwertszeit Q und dem Mizellgewicht MG (geschlossene Symbole) sowie der kritischen Mizellbildungskonzentration c_k (offene Symbole) bei Flupenthixol-di HCl in Gegenwart von Propandiol-1,2

- o- ohne Zusatz von Propandiol-1,2
- Δ- 1 Mol/l Propandiol-1,2
- 2 Mol/l Propandiol-1,2
- ◇- 3 Mol/l Propandiol-1,2

Ein Zusatz von Propandiol-1,2 beschleunigt die Freisetzung von Flupenthixol-di HCl im mizellaren Konzentrationsbereich, verzögert jedoch dagegen die Diffusion bei submizellaren Konzentrationen. Dieser gegensätzliche Effekt kann damit erklärt werden, daß in Gegenwart von Propandiol-1,2 die Assoziations-tendenz abnimmt und gleichzeitig die Diffusion durch eine Erhöhung der Viskosität verlangsamt wird. Vergleichbare Effekte konnten auch bei Freisetzungs- und Bindungsuntersuchungen mit hydrophilen Makromolekülen beobachtet werden (77).

Die deutlich geringere Beschleunigung der Freisetzung durch Propandiol-1,2 bei einer Flupenthixol-Konzentration von $1,58 \cdot 10^{-2}$ Mol/l dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, daß der Einfluß des hydrotropen Stoffs auf die Gleichgewichtslage zwischen monomeren und mizellaren Arzneistoffmolekülen mit zunehmender Entfernung von der c_k abnimmt.

Zwischen den Auswirkungen eines Zusatzes von Propandiol-1,2 auf das Freisetzungsverhalten und das Mizellgewicht sowie die c_k bestehen interessante Beziehungen (Abb. 33): Unter den gewählten Versuchsbedingungen vermindern sich mit steigenden Konzentrationen des hydrotropen Stoffs das Ausmaß der Mizellgewichtserniedrigung und der Freisetzungsbeschleunigung in gleicher Weise, wie der linearen Beziehung zwischen den beiden Parametern zu entnehmen ist. Gleichzeitig wird jedoch die kritische Mizellbildungskonzentration in immer stärkerem Maße erhöht. Insofern erscheinen Mizellgewichtsbestimmungen als wesentlich geeigneter um mögliche Auswirkungen von Veränderungen des Assoziationsverhaltens auf die Verfügbarkeit von Flupenthixol-di HCl beurteilen zu können.

2. Freisetzung aus mischmizellaren Lösungen

Nachdem bereits die Selbstassoziation der Arzneistoffe die Freisetzung teilweise erheblich verzögert, war zu erwarten, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit auch durch Mischmizellbildung mit nichtionogenen Tensiden deutlich vermindert werden kann. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, die Freisetzung mischmizellar gebundener tri- und tetracyclischer Psychopharmaka in Abhängigkeit von Struktur und Konzentration beider Komponenten sowie der Temperatur zu untersuchen und Beziehungen zwischen Freisetzungs- und Bindungsverhalten herzustellen.

Für die Messungen wurde wiederum das zuvor beschriebene Freisetzungsmodell eingesetzt, da sich die verwendete Membran im Rahmen von Vorversuchen als praktisch undurchlässig für nichtionogene Tenside erwiesen hatte, und hilfsstoffbedingte Veränderungen ihrer Eigenschaften weitgehend ausgeschlossen werden können (62,73).

2.1 Einfluß der Tensidkonzentration auf die Freisetzungsgeschwindigkeit

Zur Bestimmung der Freisetzung in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration wurde Polysorbat 60 ausgewählt, da auch das Bindungsverhalten dieses Tensids am eingehendsten untersucht wurde. Als Arzneistoffe wurden aus den bereits genannten Gründen wiederum Flupenthixol-di HCl, Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl eingesetzt. Dabei wurde die Konzentration so gewählt, daß jeweils 2 ml Lösung in etwa eine therapeutisch gebräuchliche Dosis des Arzneistoffs enthielten. Die Tensidkonzentration wurde im selben Bereich wie bei den Untersuchungen zur Mischmizellbildung variiert.

Wie aus Abb. 34 zu entnehmen ist, wird die Freisetzungsgeschwindigkeit von Flupenthixol-di HCl in Gegenwart von Polysorbat 60 stark herabgesetzt. Schon ein Zusatz von 0,1% des nichtionogenen Tensids bewirkt eine deutliche Verzögerung der Freisetzung. Bei einem Tensidanteil von 0,25% wird der

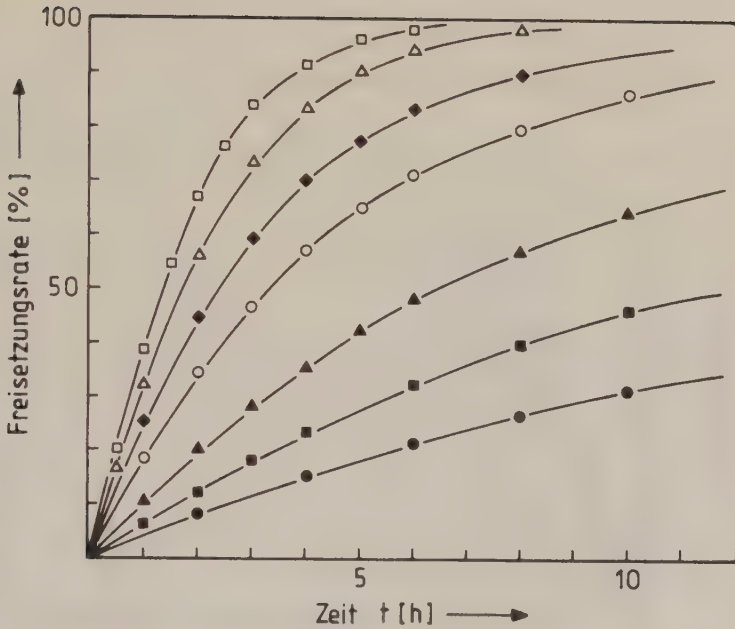


Abb. 34 Einfluß der Tensidkonzentration auf die Freisetzung von Flupenthixol-di HCl ($c = 3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l) in Gegenwart von Polysorbat 60 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$; $T = 37^\circ\text{C}$)

- ohne Zusatz von Polysorbat 60
- △- 0,1% Polysorbat 60
- ◆- 0,25% "
- 0,5% "
- ▲- 1,0% "
- 2,0% "
- 3,0% "

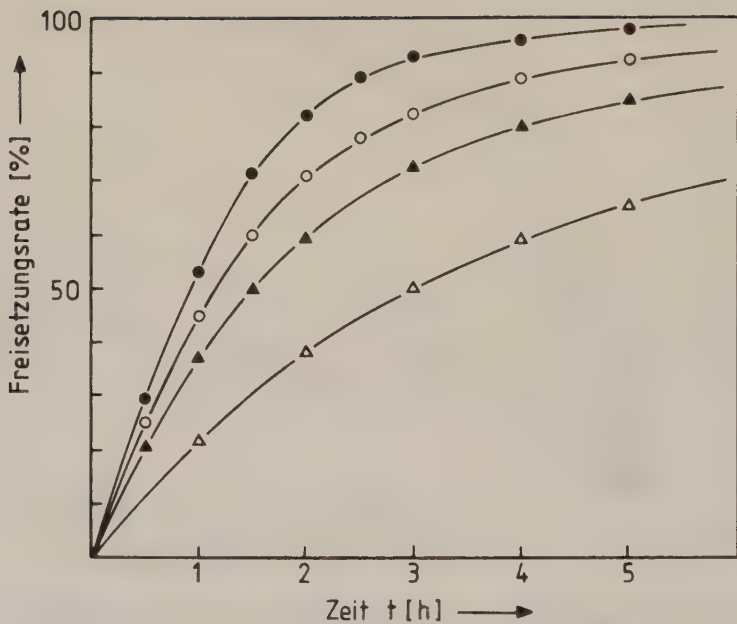


Abb. 35 Einfluß der Tensidkonzentration auf die Freisetzung von Clomipramin-HCl ($c = 2,85 \cdot 10^{-2}$ Mol/l) in Gegenwart von Polysorbat 60 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$; $T = 37,0^{\circ}\text{C}$)

- ohne Zusatz von Polysorbat 60
- 1,0% Polysorbat 60
- ▲- 2,0% Polysorbat 60
- △- 5,0% Polysorbat 60

Zeitraum bis zur vollständigen Freigabe des Arzneistoffs von etwa 6 auf 12 Stunden bereits verdoppelt. Wird die Konzentration an Polysorbat 60 weiter erhöht, kommt es zu einer immer stärkeren Verminderung der Diffusionsgeschwindigkeit, so daß in Gegenwart von 3% Tensid auch nach 10 Stunden erst ein knappes Drittel der eingesetzten Arzneistoffmenge freigesetzt ist.

Im Gegensatz dazu wird die Freigabe von Clomipramin-HCl durch Zusatz von Polysorbat 60 in wesentlich geringerem Maße beeinflusst (Abb. 35). Eine Verdoppelung des zur vollständigen Freisetzung benötigten Zeitraums wird erst durch eine Konzentration von 1% Polysorbat 60 bewirkt, und auch in Gegenwart von 5% des nichtionogenen Tensids sind nach 5 Stunden schon etwa zwei Drittel der eingesetzten Arzneistoffkonzentration abdiffundiert. Bei entsprechenden Messungen mit Melitracen-HCl wurden nahezu identische Freisetzungskurven erhalten.

Zur genaueren Auswertung der erhaltenen Ergebnisse wurde jeweils der Zeitpunkt der halbmaximalen Freigabe ermittelt und der Faktor F_v berechnet, um den die Halbwertszeit bei den verschiedenen Tensidkonzentrationen in bezug auf die reinen Arzneistofflösungen verlängert wird.

Flupenthixol-di HCl			Clomipramin-HCl			Melitracen-HCl		
$c_{P.60}$ [%]	t_{50} [min]	F_v	$c_{P.60}$ [%]	t_{50} [min]	F_v	$c_{P.60}$ [%]	t_{50} [min]	F_v
0,1	101	1,23	1,0	72	1,27	1,0	70	1,49
0,5	192	2,34	2,0	96	1,70	2,0	98	2,09
1,0	384	4,68	5,0	182	3,22	5,0	187	3,98
2,0	696	8,49	-	-	-	-	-	-
3,0	≈1320	≈16,1	-	-	-	-	-	-

Tab. 20 Einfluß der Konzentration an Polysorbat 60 auf die Halbwertszeit t_{50} und den Verlängerungsfaktor F_v bei Flupenthixol-di HCl ($3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l) Clomipramin-HCl ($2,85 \cdot 10^{-2}$ Mol/l) und Melitracen-HCl ($3,05 \cdot 10^{-2}$ Mol/l) (Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154; T = 37,0°C)

Wie aus Tab. 20 hervorgeht, bestehen hinsichtlich des Ausmaßes der Freisetungsverzögerung deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Arzneistoffen. Der geringste Verzögerungseffekt ergibt sich bei Clomipramin-HCl, wo die Halbwertszeit auch in Gegenwart von 5% Polysorbat 60 nur um den Faktor 3,2 verlängert wird. Die gleiche Konzentration bewirkt bei Melitracen-HCl einen Anstieg auf den 4-fachen Ausgangswert. Bei Flupenthixol-di HCl genügt dagegen bereits ein Tensidanteil von 1% um die Freisetzung wesentlich stärker zu verzögern, und in Gegenwart von 3% Polysorbat 60 wird die Halbwertszeit schließlich sogar auf etwa das 16-fache des ursprünglichen Wertes angehoben.

Die erhobenen Befunde zeigen ferner, daß die vollständige Freigabe vor allem von Clomipramin- und Melitracen-HCl erheblich stärker verzögert wird als die halbmaximale Freisetzung. So wird durch Zusatz von 1% Polysorbat 60 der zur vollständigen Freisetzung benötigte Zeitraum bei den genannten Arzneistoffen beispielsweise etwa verdoppelt, während die Halbwertszeit gleichzeitig nur um 27 bzw. 49% zunimmt.

2.2 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Freisetzungsgeschwindigkeit

Im Rahmen der Untersuchungen zur Mischmizellbildung konnte gezeigt werden, daß das Ausmaß der mischmizellaren Bindung von der Arzneistoffkonzentration stark beeinflusst wird. Es war daher zu prüfen, ob und inwieweit auch die Freisetzungsgeschwindigkeit durch unterschiedliche Konzentrationen des jeweiligen Arzneistoffs verändert wird. Entsprechende Messungen erfolgten bei einem gleichbleibenden Tensidanteil von jeweils 1%. Die in Abb. 36 wiedergegebenen Ergebnisse zeigen, daß die Freisetzung von Flupenthixol-di HCl in Gegenwart von 1% Polysorbat 60 mit steigenden Arzneistoffkonzentrationen in immer geringerem Maße verzögert wird. Dabei wird die Halbwertszeit durch eine Verdoppelung der Konzentration jeweils um den gleichen Betrag erniedrigt.

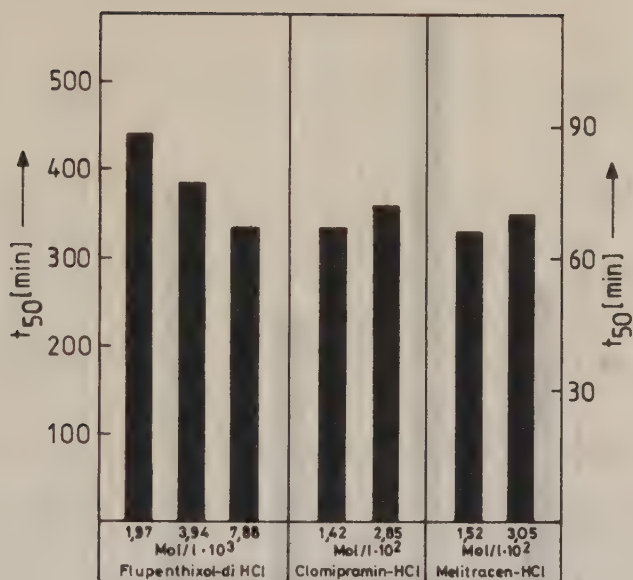


Abb. 36 Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Halbwertszeit t_{50} bei Flupenthixol-di HCl, Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl in Gegenwart von 1% Polysorbat 60 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$; $T = 37,0^{\circ}\text{C}$)

Bei Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl ergibt sich dagegen der umgekehrte Effekt, denn eine Verdoppelung der Arzneistoffkonzentration hat bei beiden Verbindungen jeweils eine leichte Verlängerung der Halbwertszeit zur Folge.

2.3 Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit von der chemischen Struktur des Tensids

Die Bindungsaffinität tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika gegenüber nichtionogenen Tensiden wird in erheblichem Maße auch von der chemischen Struktur der einzelnen Tenside bestimmt, wie am Beispiel von Amitriptylin-HCl nachgewiesen werden konnte. Zur Überprüfung des Einflusses

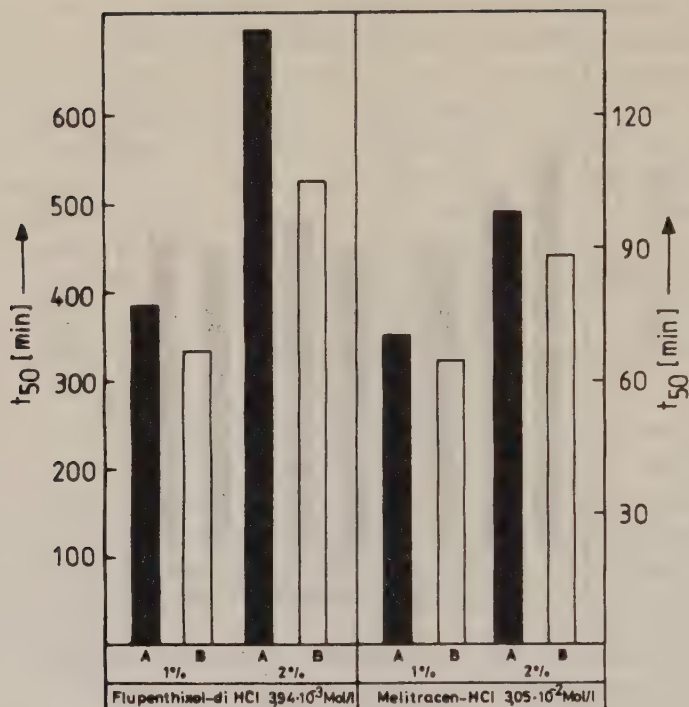


Abb. 37 Einfluß der chemischen Struktur des Tensids auf die Halbwertszeit t_{50} bei Flupenthixol-di HCl und Melitracen-HCl (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$; $T = 37^\circ\text{C}$)

A Polysorbat 60

B Polyoxyethylen(40)-glycerinricinoleat

von Tensideigenschaften auf den Freisetzungsverlauf wurde Polyoxyethylen(40)-glycerinricinoleat ausgewählt, da dieses Tensid gegenüber Amitriptylin-HCl eine deutlich erniedrigte Bindungsaffinität aufweist und zudem als physiologisch besonders verträglich gilt (51).

Aus Abb. 37 ist ersichtlich, daß die Freisetzung von Flupenthixol-di HCl in Gegenwart von Polyoxyethylen(40)-glycerin-

ricinoleat wesentlich weniger stark verzögert wird, als durch gleiche Konzentrationen an Polysorbat 60. Bei einem Tensidanteil von jeweils 1% liegt die Halbwertszeit von Flupenthixol-di HCl auf Zusatz von Polyethylen(40)-glycerinricinoleat bereits um 14,5% niedriger und wird bei 2% sogar um 18,3% verkürzt.

Für Melitracen-HCl ergibt sich in Gegenwart von Polyoxyethylen(40)-glycerinricinoleat zwar ebenfalls eine höhere Freisetzungsgeschwindigkeit; die Halbwertszeit nimmt jedoch mit 8,6% bei 1% und 10,2% bei 2% Tensidanteil nur etwa halb so stark zu als bei Flupenthixol-di HCl.

2.4 Temperaturabhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit

Eine Erhöhung der Temperatur vermindert das Ausmaß der mischzellaren Bindung von Flupenthixol-di HCl und Melitracen-HCl an Polysorbat 60 und führt bei beiden Verbindungen auch zu einem Anstieg der kritischen Mizellbildungskonzentration. Ferner wird die Freisetzung von Flupenthixol-di HCl aus mizellaren Lösungen ohne Hilfsstoffzusatz durch steigende Temperaturen erheblich beschleunigt. Zur Aufklärung entsprechender Einflußnahmen bei mischmizellaren Lösungen wurden am Beispiel von Flupenthixol-di HCl vergleichende Untersuchungen bei 20 und 37°C durchgeführt.

Wie aus Abb. 38 zu entnehmen ist, wird die durch Polysorbat 60 verzögerte Freisetzung von Flupenthixol-di HCl durch eine Erhöhung der Temperatur ebenfalls stark beschleunigt. Bei einer Temperatur von 20°C genügen beispielsweise schon 0,5% des nichtionogenen Tensids um die verzögernde Wirkung von 1,0% bei 37°C zu übertreffen.

Ein Vergleich der jeweiligen Halbwertszeiten zeigt den Einfluß der Temperatur besonders deutlich: In Gegenwart von 0,5% Polysorbat 60 werden bei 20°C bereits 475 gegenüber nur 192 Minuten bei 37°C zur halbmaximalen Freisetzung benötigt. Bei einer Tensidkonzentration von 1% verlängern sich die entsprechenden Zeiten auf 888 und 384 Minuten. Wird der Tensid-

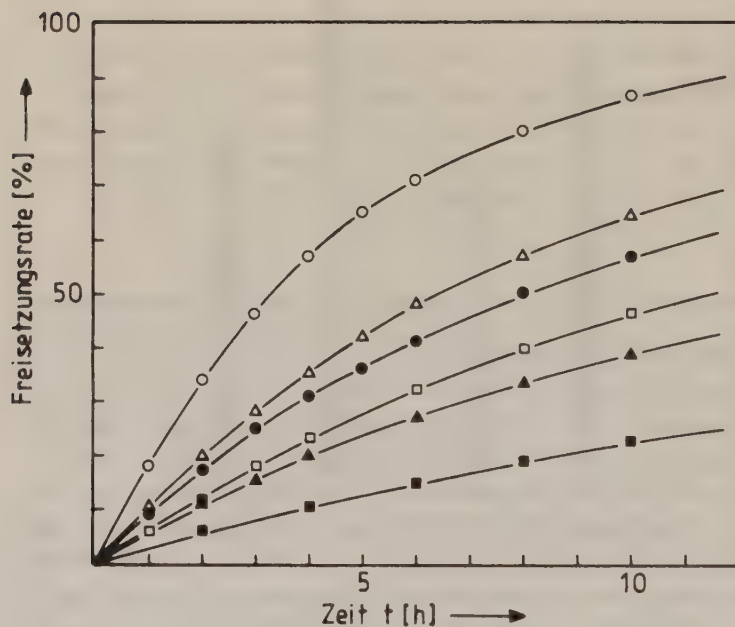


Abb. 38 Einfluß der Temperatur auf die Freisetzung von Flupenthixol-di HCl ($c = 3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l) in Abhängigkeit von der Konzentration an Polysorbat 60 (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

offene Symbole: 37,0°C

geschlossene Symbole: 20,0°C

-○- 0,5% Polysorbat 60

-△- 1,0% Polysorbat 60

-□- 2,0% Polysorbat 60

anteil auf 2% erhöht, nimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit von Flupenthixol-di HCl schließlich so weit ab, daß auch nach 14 Stunden nur knapp 30% der eingesetzten Arzneistoffmenge durch die Membran diffundiert sind.

2.5 Diskussion der Ergebnisse

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, wird die Freisetzung tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika durch Bildung gemischter Mizellen mit nichtionogenen Tensiden in vitro erheblich verzögert. Das Ausmaß der Verzögerung wird von den physikalisch-chemischen Eigenschaften und Konzentrationen der Bindungspartner sowie der Temperatur gleichermaßen stark beeinflußt.

Vergleicht man die Verzögerungswirkung von Polysorbat 60 anhand der Verlängerungsfaktoren der Halbwertszeit (Tab. 20) mit der Bindungstendenz der einzelnen Arzneistoffe, so wird deutlich, daß in beiden Fällen dieselbe Reihenfolge besteht. Flupenthixol-di HCl weist die mit Abstand höchste Bindungsrate auf und wird auch am langsamsten freigesetzt. Bei Clomipramin- und Melitracen-HCl liegen die Bindungsraten dagegen wesentlich niedriger und entsprechend schneller erfolgt auch die Freigabe.

Eine gute Korrelation zu den Ergebnissen der Bindungsuntersuchungen zeigen auch die Befunde zum Einfluß der Arzneistoffkonzentration auf die Freisetzungsgeschwindigkeit. Während steigende Konzentrationen an Flupenthixol-di HCl eine Abnahme des gebundenen Anteils und dementsprechend auch eine Beschleunigung der Freisetzung zur Folge haben, steht der Verlängerung der Halbwertszeit durch eine Erhöhung der Arzneistoffkonzentration vor allem bei Melitracen-HCl auch eine Zunahme des gebundenen Anteils gegenüber.

Zur weiteren Aufklärung von Zusammenhängen zwischen Freisetzungs- und Bindungsverhalten wurden die vorliegenden Ergebnisse nach dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz ausgewertet (Abb. 39). Für den Fall, daß die Penetrationsrate des Wirk-

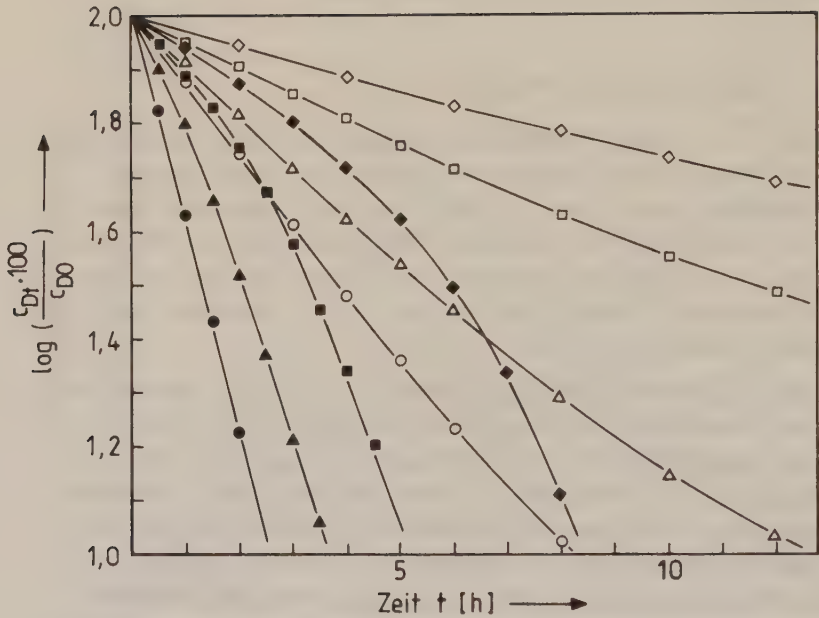


Abb. 39 Einfluß von Polysorbat 60 und der Arzneistoffkonzentration auf die Freisetzungsrates von Flupenthixol-di HCl (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$; $T = 37^{\circ}\text{C}$)

Flupenthixol-di HCl		Polysorbat 60	
-●-	$1,97 \cdot 10^{-3}$ Mol/l	-	-
-▲-	$3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l	-	-
-■-	$7,88 \cdot 10^{-3}$ Mol/l	-	-
-◆-	$1,58 \cdot 10^{-2}$ Mol/l	-	-
-○-	$3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l	+	0,25%
-△-	$3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l	+	0,5%
-□-	$3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l	+	1,0%
-◇-	$3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l	+	2,0%

stoffs kontinuierlich abnimmt, besteht zwischen dem Logarithmus des Quotienten c_{Dt}/c_{DO} und der Zeit eine lineare Beziehung, die einer Freisetzungskinetik 1. Ordnung entspricht und als Normalfall der Pharmakokinetik angesehen wird (80-83).

Bei Flupenthixol-di HCl ergibt sich eine solche lineare Beziehung nur im submizellaren Konzentrationsbereich und bei Konzentrationen die geringfügig oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration liegen. Bei höheren Konzentrationen folgt dem zunächst kurvenförmigen Verlauf zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls eine lineare, zur ursprünglichen Geraden weitgehend parallele Funktion, da der Arzneistoff bei entsprechend niedrigen Konzentrationen wieder weitgehend molekulardispers vorliegt.

In Gegenwart von Polysorbat 60 ergibt sich dagegen der umgekehrte Kurvenverlauf. Bei allen untersuchten Tensidkonzentrationen bleibt die Freisetzungsgeschwindigkeit zunächst konstant und nimmt dann ab einer bestimmten, vom jeweiligen Tensidanteil abhängigen Arzneistoffkonzentration immer mehr ab. Dieses Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß die immer stärker abnehmende Arzneistoffkonzentration eine Zunahme des gebundenen Anteils bedingt (82). Die mit steigenden Tensidanteilen zunehmend früher einsetzende Verlangsamung der Diffusionsgeschwindigkeit kann damit erklärt werden, daß sich jede Zunahme des gebundenen Anteils umso stärker auswirkt, je niedriger die freie Arzneistoffkonzentration liegt.

Die im Vergleich zu Polysorbat 60 geringere freisetzungsverzögernde Wirkung von Polyoxyethylen(40)-glycerinricinoleat stimmt ebenfalls gut mit Befunden überein, wonach beispielsweise bei Amitriptylin-HCl durch Polysorbat 60 ein deutlich höherer Anteil mischmizellar gebunden wird. Dieselbe Tendenz lassen auch vergleichende Untersuchungen zum Dialyseverhalten von Thioridazin-HCl in Gegenwart von Polyoxyethylen(40)-glycerinricinoleat und Polysorbat 80 erkennen (71).

Bei einer Temperatur von 20°C wird Flupenthixol-di HCl in Gegenwart gleicher Konzentrationen an Polysorbat 60 etwa um den

Faktor 2,5 langsamer freigesetzt als bei 37°C. Da der prozentual gebundene Anteil jedoch gleichzeitig nur relativ geringfügig ansteigt, ist vor allem auch eine deutliche Zunahme der mischmizellaren Bindungskräfte anzunehmen.

3. Anwendungsmöglichkeiten der Freisetzungsteuerung bei der Entwicklung peroraler Darreichungsformen und von Depotinjektionslösungen

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Freisetzung tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika über eine Beeinflussung der kolloid-chemischen Eigenschaften sowohl beschleunigt, als auch verlangsamt werden kann.

Die orale Applikation solcher Psychopharmaka hat häufig eine gegenüber der parenteralen Anwendung deutlich verminderte Bioverfügbarkeit mit starken interindividuellen Schwankungen zur Folge (84-88). Als Ursache für dieses Verhalten konnte in einigen Fällen ein first pass-Effekt nachgewiesen werden (84,85). Vor allem bei Flupenthixol-di HCl wird jedoch auch eine verminderte gastrointestinale Resorption als mögliche Ursache angesehen (86,87).

Da gerade dieser Arzneistoff von nichtionogenen Tensiden in besonders hohem Maße mischmizellar gebunden wird, ist zu erwarten, daß ähnliche Bindungen auch in Gegenwart der stark grenzflächenaktiven Gallensäuren auftreten und damit eine vollständige Resorption verhindern können. Entsprechende Annahmen werden auch durch Befunde von KIMURA und Mitarbeitern gestützt, wonach die Absorption von Imipramin-HCl aus dem isolierten Rattendarm durch Zusatz von Gallensalzen erheblich vermindert wird, während Chinin-HCl unter denselben Bedingungen nur geringfügig schlechter absorbiert wird (67). Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse können solche Bindungstendenzen durch Zusatz von desaggregierenden Hilfsstoffen, die wie Nicotinamid gleichzeitig eine gewisse Komplexbildungstendenz aufweisen, deutlich vermindert und dadurch die Bioverfügbarkeit möglicherweise verbessert werden.

Im Gegensatz zur oralen Applikation werden nach i.m.-Injektion öligere Lösungen von Flupenthixol- und Clopenthixolfettsäureestern über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen relativ konstante Blutspiegel bei wesentlich geringeren interindividuellen Schwankungen erreicht (86-88). Eine so lange Wirkungs-

dauer hat jedoch auch den Nachteil, daß nach erfolgter Injektion eine eventuell erforderliche Korrektur kaum mehr möglich ist. Ferner können aufgrund der sehr langen Halbwertszeiten der verwendeten öligen Lösungsmittel nach wiederholter Anwendung gleichzeitig mehrere Depots vorhanden sein (89), wodurch eine Kumulation begünstigt wird.

Im Vergleich zu den öligen Lösungen dürfte die Wirkungsdauer von Flupenthixol-di HCl aufgrund der vorliegenden in vitro-Befunde durch Mischmizellbildung mit nichtionogenen Tensiden in wesentlich geringerem Umfang verzögert werden. Tierversuche mit Polysorbat 80 ergaben beispielsweise, daß dieses Tensid aus dem Schenkelmuskel der Ratte ganz erheblich langsamer abdiffundiert als monomere Arzneistoffmoleküle, jedoch nach 24 Stunden ebenfalls weitgehend im Organismus verteilt ist (90). Weiterhin werden durch Polyoxyethylensorbitanfettsäureester die intercellularen Zwischenräume verkleinert und die Durchlässigkeit des Bindegewebes herabgesetzt, so daß bereits die Diffusion nicht gebundener Arzneistoffe deutlich verzögert wird (91,92). Eine wesentliche Verlängerung der Verweilzeit am Ort der Injektion kann möglicherweise durch Zusatz lipophiler Co-Emulgatoren erreicht werden, da zum Beispiel bei Liposomen die Stabilität durch ähnliche Maßnahmen teilweise außerordentlich stark verbessert werden konnte (93). Wie aus den Ergebnissen der Bindungsuntersuchungen hervorgeht, würde bei Flupenthixol-di HCl bereits eine Erhöhung des pH-Wertes auf 7,4 die Bindungstendenz nochmals erheblich verstärken. Ein Nachteil von tensidhaltigen Injektionslösungen sind allerdings die relativ häufig beobachteten physiologischen Unverträglichkeitsreaktionen, wobei jedoch wegen der heterogenen Zusammensetzung der meisten verfügbaren Produkte bis heute noch wenig über die genauen Ursachen bekannt ist (11).

Insgesamt zeigen die vorliegenden Befunde, daß die gezielte Beeinflussung kolloid-chemischer Eigenschaften eine weitere Möglichkeit zur Veränderung biopharmazeutischer und pharmakokinetischer Parameter darstellt.

C. Experimenteller Teil

I. Angaben zu den verwendeten Arzneistoffen, Hilfsstoffen und Reagenzien

1. Arzneistoffe

Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen verwendeten Arzneistoffe sind den nachstehend genannten Herstellerfirmen zu verdanken. Sie entsprachen den gültigen Reinheitsanforderungen der Arzneibücher.

Zur Vermeidung von Gehaltsverlusten wurden alle untersuchten Arzneistoffe für den Zeitraum der Untersuchungen unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur im Exsiccator schutzgelagert.

Amitriptylin-HCl	Hoffmann-La Roche AG, Grenzach
Benzoctamin-methansulfonat	Ciba-Geigy GmbH, Wehr
Chlorprothixen-HCl	Troponwerke GmbH & Co KG, Köln
Clomipramin-HCl	Ciba-Geigy GmbH, Wehr
Clophenthixol-di HCl	Troponwerke GmbH & Co KG, Köln
Cyproheptadin-HCl	Sharp & Dohme GmbH, München
Desipramin-HCl	Ciba-Geigy GmbH, Wehr
Dimetacrin-hydrogentartrat	Siegfried Arzneimittel, Bad Säckingen
Doxepin-HCl	Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim
Flupenthixol-di HCl	Troponwerke GmbH & Co KG, Köln
Imipramin-HCl	Ciba-Geigy GmbH, Wehr
Maprotilin-methansulfonat	Ciba-Geigy GmbH, Wehr
Melitracen-HCl	Promonta GmbH, Hamburg
Nortriptylin-HCl	Eli Lilly GmbH, Gießen
Noxiptilin-HCl	Bayer AG, Leverkusen
Opipramol-di HCl	Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach
Protriptylin-HCl	Sharp & Dohme GmbH, München
Trimipramin-maleat	Rhône-Poulenc Pharma GmbH, Norderstedt

2. Hilfsstoffe und Reagenzien

Zur Durchführung der Messungen wurden die folgenden Chemikalien, Hilfsstoffe und Reagenzien eingesetzt:

Acetamid reinst

Ameisensäure reinst

N-Cetylpyridiniumchlorid-monohydrat

N,N-Diethylacetamid zur Synthese

Diethylenglycolmonoethylether rein

Dikaliumhydrogenphosphat reinst

N,N-Dimethylacetamid zur Analyse

Dimethylformamid für die Spektroskopie

Essigsäure zur Analyse

Ethandiol zur Analyse

Ethanol unvergällt 96%

Glycerin wasserfrei reinst

Harnstoff reinst

Hydroxyethyltheophyllin

Kaliumchlorid zur Analyse

N-Methylacetamid rein

Natriumacetat wasserfrei zur Analyse

Natriumchlorid zur Analyse

Natriumdihydrogenphosphat-2-hydrat zur Analyse

Natriumformiat

Natriumlaurylsulfat

Nicotinamid

Poloxamer 188

Polyoxyethylen (40)-glycerinricinoleat (Cremophor[®] EL)

Polyoxyethylen (20,30,40,50)-stearat (Myrj[®] 49,51,52,53)

Polysorbat 20, 40 und 60 (Tween[®] 20, 40, 60)

Polyvinylpyrrolidon K 25 BT

Propandiol-1,2

Propanol-1 zur Analyse

Tetrachlorkohlenstoff für die Spektroskopie

Urethan

II. Untersuchungen zum Assoziationsverhalten

1. Nachweis der kritischen Mizellbildungskonzentration

1.1 Tensiometrische Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration

Geräte

LAUDA-Tensiometer und -Thermostat, Typ NB-S 8, Meßgerätewerk
Lauda Dr. R. Wobser KG, Lauda-Königshofen
x/t-Schreiber, Type Omniscrite, Fa. Houston Instruments,
Houston, U.S.A.

Meßtemperatur: $20 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$

Meßprinzip

Bei der für die vorliegenden Untersuchungen eingesetzten Ring-Methode nach LECOMTE DU NOUY (98) taucht ein Platinring horizontal in die zu messende Probe ein. Wird der Ring aus der Lösung herausgezogen, so entsteht eine Flüssigkeitslamelle. Die dabei am Ring auftretende Zugkraft steigt zunächst linear an und durchläuft vor dem Abriß der Lamelle ein Maximum, welches der Oberflächenspannung der Flüssigkeit proportional ist.

Das Lauda-Tensiometer registriert den Kraftverlauf und schaltet nach Erreichen des Maximums die Zugbewegung automatisch in eine Druckbewegung um, so daß ein Abriß der Lamelle vermieden wird.

Durchführung der Messungen

Die durch direkte Einwaage oder Verdünnung von Stammlösungen hergestellten Untersuchungslösungen wurden mindestens 15 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß und 1 h bei $20 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ gelagert.

Nach Einbringen der Probe in das sorgfältig gereinigte Meßgefäß wurde der frisch ausgeglühte Platinring in die Lösung eingetaucht und nach 15 Minuten Wartezeit 10 Minuten auto-

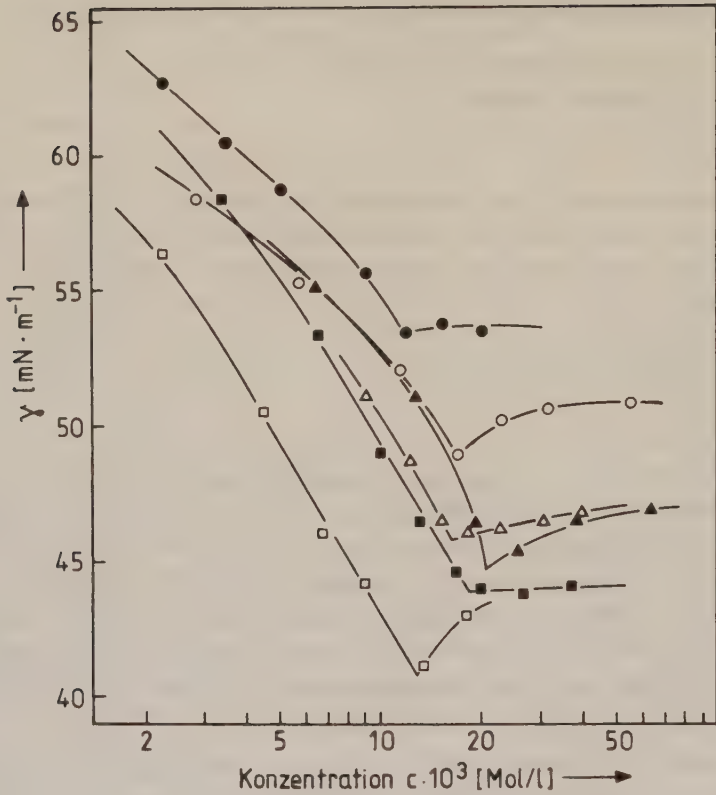


Abb. 40 Tensiometrische Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration von Antidepressiva und Neuroleptika unterschiedlicher chemischer Struktur in Gegenwart von 0,1 Mol/l Nicotinamid (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Chlorprothixen-HCl
- Clomipramin-HCl
- ▲- Amitriptylin-HCl
- △- Melitracen-HCl
- Protriptylin-HCl
- Dimetacrin-hydrogentartrat

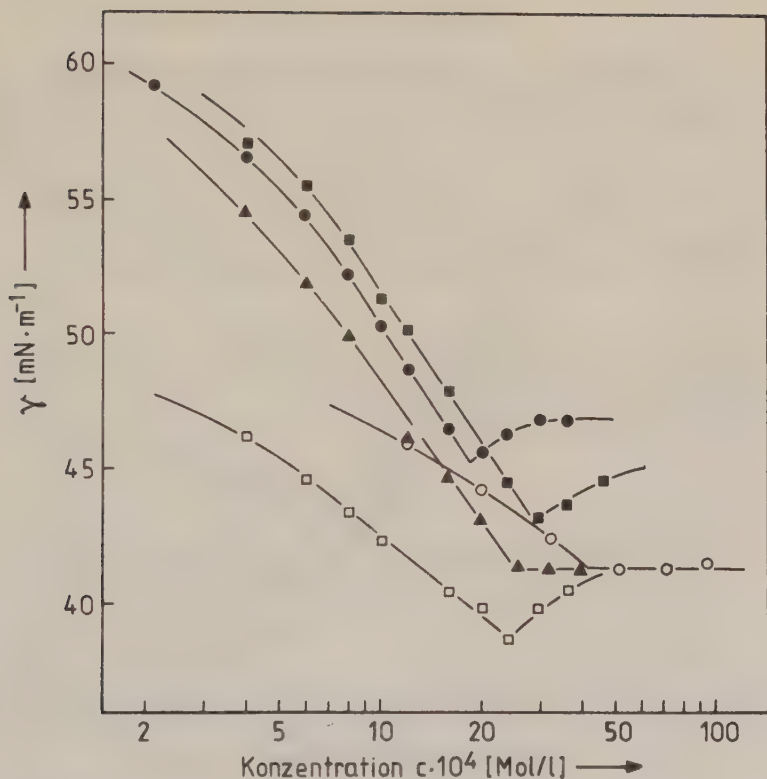


Abb. 41 Tensiometrische Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl in Gegenwart aliphatischer Säureamide sowie von Urethan ($c = 1$ Mol/l; Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Dimethylformamid
- Acetamid
- ▲- N,N-Dimethylacetamid
- N,N-Diethylacetamid
- Urethan

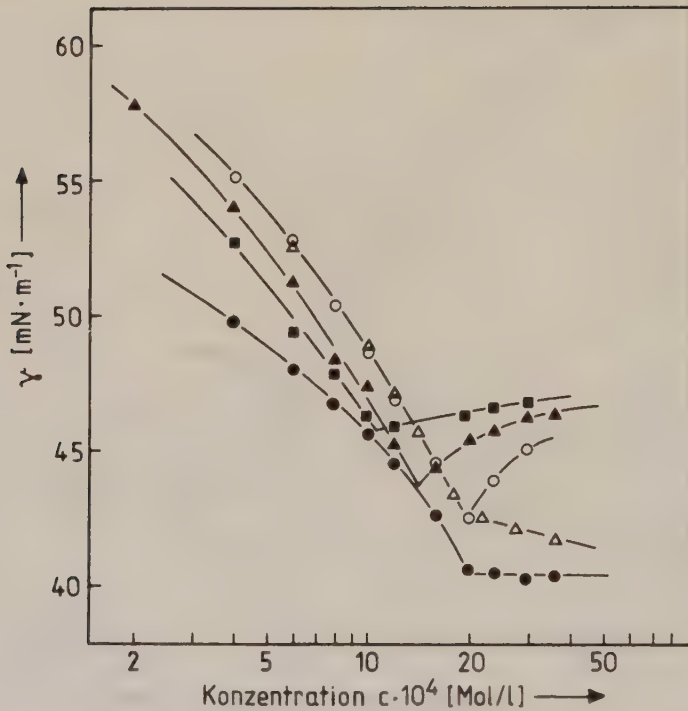


Abb. 42 Tensiometrische Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration von Flupenthixol-di HCl in Gegenwart von hydrotropen Stoffen unterschiedlicher chemischer Struktur (Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- 0,25% Polyvinylpyrrolidon K 25
- ▲- 1 Mol/l Harnstoff
- △- 0,1 Mol/l Hydroxyethyltheophyllin
- 0,1 Mol/l Nicotinamid
- 1 Mol/l Diethylenglycolmonoethylether

matisch gemessen. Die Wartezeit zwischen den einzelnen Messungen betrug 30 Sekunden. Dabei ergibt sich in der Regel eine gleichbleibende Oberflächenspannung.

Bei sehr niedrigen Konzentrationen, wie sie insbesondere bei den Untersuchungen zur kritischen Mischmizellbildungskonzentration auftraten, werden jedoch innerhalb einer Meßreihe häufig keine konstanten Meßwerte erreicht, da die Anreicherung der Moleküle an der Oberfläche unter diesen Bedingungen nur langsam erfolgt. Zur Auswertung wurde in diesen Fällen der nach jeweils genau 8 Minuten registrierte Wert herangezogen.

Wird die Oberflächenspannung gegen den Logarithmus der Konzentration aufgetragen, ergibt sich die kritische Mizellbildungskonzentration (c_k) als Schnittpunkt zweier Kurvenverläufe (Abb. 40-42).

1.2 Spektralphotometrische Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration

Geräte und Materialien

Spektralphotometer PMQ III; Fa. Zeiss, Oberkochen
Quarzküvetten, Schichtdicke $d = 1 \text{ cm}$

Durchführung der Messungen

Nach Aufnahme eines Spektrums wurde die Wellenlänge so gewählt, daß für die jeweilige Verdünnungsreihe Extinktionswerte zwischen 0,05 und 1,2 erhalten wurden. Vor der Messung wurden die Lösungen wiederum mindestens 15 h unter Lichtschutz gelagert.

Wurden die Arzneistoffe in Puffer oder 0,9%iger Natriumchloridlösung ohne Zusatz weiterer Hilfsstoffe gelöst, ergibt sich die kritische Mizellbildungskonzentration bei Auftragung der Extinktionswerte gegen die Konzentration als Schnittpunkt zweier Geraden (Abb. 43).

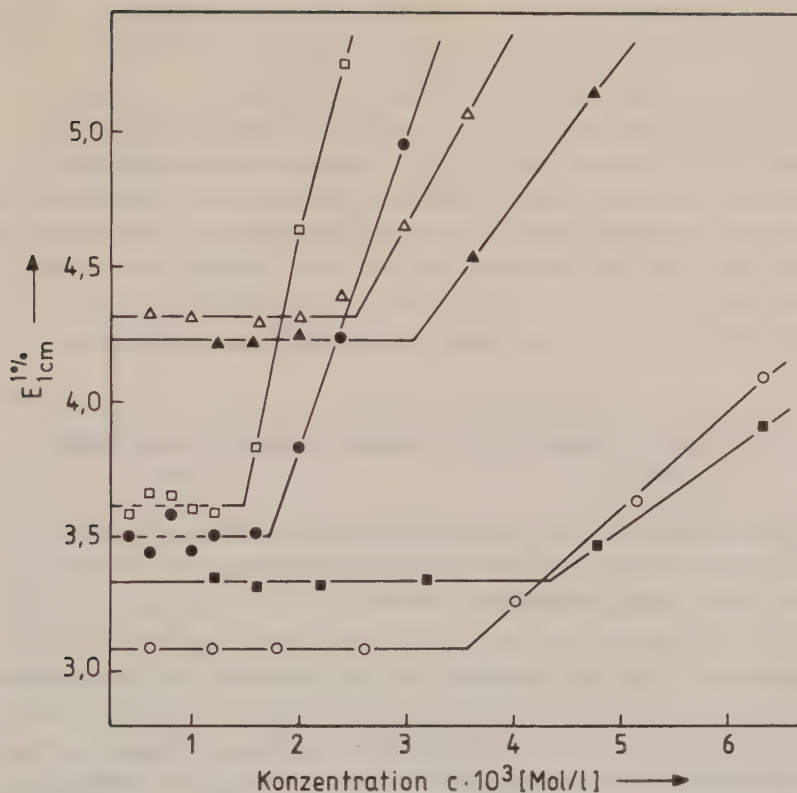


Abb. 44 Abhängigkeit des spezifischen Extinktionskoeffizienten $E'_{1\text{cm}}^{1\%}$ von der Konzentration bei Flupenthixol-di HCl in Gegenwart von aliphatischen Säureamiden sowie von Harnstoff und Urethan ($c = 1 \text{ Mol/l}$; Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

- Δ - Urethan
- $\blacktriangle$ - N-Methylacetamid
- $\square$ - Harnstoff
- $\bullet$ - Acetamid
- $\blacksquare$ - N,N-Dimethylacetamid
- $\circ$ - Dimethylformamid

In Gegenwart von hydrotropen Stoffen besteht dagegen oberhalb der c_k zwischen Extinktion und Konzentration häufig keine lineare Beziehung mehr, so daß die c_k mit dieser Methode nicht eindeutig ermittelt werden kann (Abb. 43).

Durch Umrechnung der Extinktionswerte in die spezifische Extinktion und Auftragung von $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ gegen die Konzentration können jedoch auch solche Meßreihen ausgewertet werden, da sich die kritische Mizellbildungskonzentration als Knickpunkt einer parallel zur Abszisse verlaufenden Geraden und einem mehr oder weniger steil ansteigenden Kurvenabschnitt ergibt (Abb. 44).

2. Bestimmung von Mizellgewichten mit Hilfe von Streulichtmessungen

Die Kolloidassoziation grenzflächenaktiver Verbindungen in wäßrigen Lösungen hat eine starke Zunahme der Trübung und damit der Lichtstreuung zur Folge.

Unter der Voraussetzung, daß der Durchmesser der entstehenden Assoziate klein ist gegenüber der Wellenlänge des eingestrahlten Lichtes ($d < \lambda/10$), kann das Mizellgewicht aus der gemessenen Trübung nach den von DEBYE (99) aufgestellten Gleichungen berechnet werden. Als weitere Parameter werden dabei nur noch der Brechungsindex und das Brechungsinkrement der Lösungen benötigt.

2.1 Bestimmung des Brechungsindex

Gerät

ABBE Refraktometer; Fa. Zeiss, Oberkochen

Meßtemperatur: $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Durchführung der Messungen

Einige Tropfen der zu messenden Lösung werden auf das gereinigte Meßprisma des Refraktometers gebracht. Anschließend wird der Strahlengang geschlossen und der Brechungsindex abgelesen. Von Zeit zu Zeit wurde die Einstellung des Gerätes durch Messung des Brechungsindex von destilliertem Wasser überprüft. Die Abweichungen vom Literaturwert $n_D^{20} = 1,3330$ betrugen höchstens ± 2 Einheiten in der 4. Dezimalstelle (100).

2.2 Bestimmung des Brechungsinkrementes

Gerät

Differentialrefraktometer entsprechend dem Gerätetyp Brice-Phoenix BP-2000-V⁺)

Als Brechungsinkrement wird der Quotient aus dem Brechungsunterschied und der Konzentrationsdifferenz zwischen einer Lösung und dem jeweiligen Lösungsmittel bezeichnet. ABBE-Refraktometer sind zur Bestimmung des Brechungsinkrementes nicht geeignet, da der Brechungsindex mit diesen Geräten nur bis zur 4. Dezimalstelle bestimmt werden kann.

Das vorliegende Differentialrefraktometer erlaubt dagegen die Bestimmung von Brechungsindexdifferenzen mit einer Genauigkeit von $3 \cdot 10^{-6}$ Einheiten. Eine genaue Kontrolle der Meßtemperatur ist dabei nicht erforderlich, da temperaturbedingte Abweichungen der Brechungsindexdifferenz sehr viel kleiner sind, als diejenigen des Brechungsindex (101). Von besonderer Bedeutung für die Meßgenauigkeit ist lediglich ein vollständiger Temperatureausgleich zwischen den beiden Hälften der Differentialküvette.

Als Lichtquelle des Gerätes dient eine Quecksilberhochdrucklampe. Die gewünschte Wellenlänge von 436 nm wird durch einen monochromatischen Filter isoliert. Danach durchläuft der Lichtstrahl einen halbdurchlässigen Spiegel, einen verstell-

⁺) Nachbau des nicht mehr im Handel befindlichen Gerätes durch Ingenieurbüro W. Zinkl GmbH, Wolfratshausen.

baren Spalt zur Erzeugung eines parallelen Strahlenbündels sowie die Differentialküvette. Der um einen der Brechungsindexdifferenz proportionalen Winkel abgelenkte Lichtstrahl wird durch eine Projektionslinse in die Brennebene eines Mikroskops abgebildet, und die Ablenkung mit Hilfe eines Okularmikrometers gemessen.

Die Brechungsindexdifferenz kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$\Delta n = k[(d_2 - d_1) - (d_2' - d_1')]$$

Δn = Brechungsunterschied zwischen der Lösung
und dem Lösungsmittel

k = Eichkonstante

d_1 = Brechungsindex des Lösungsmittels

d_2 = Brechungsindex der Lösung

$d_1' - d_2'$ = Schlitzbildverschiebung des reinen Lösungsmittels

Die Eichkonstante wurde durch Messung von 9 Kaliumchlorid-Lösungen unterschiedlicher Konzentration und bekannter Brechungsindexdifferenz mit $9,631 \cdot 10^{-4}$ ermittelt. Die relative Standardabweichung der Meßwerte betrug 0,58%.

Durchführung der Messungen

Die zu messende Lösung sowie das zugehörige Lösungsmittel wurden mit einer Recordspritze in die Meßzellen des Differentialrefraktometers eingebracht. Um eine Verkratzung der Küvette zu vermeiden, wurde statt der Injektionsnadel ein Silikonschlauch verwendet. Nach einer Wartezeit von mindestens 15 Minuten zum Temperatenausgleich wurde der Brechungsunterschied der jeweiligen Lösung fünfmal gemessen und der Durchschnittswert errechnet. Das Brechungsinkrement wurde als Mittelwert aus mindestens drei unterschiedlichen mizellaren Arzneistoffkonzentrationen ermittelt.

Während sich das Brechungsinkrement tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika in Acetatpuffer pH 5,0;

I = 0,154 und 0,9%iger NaCl-Lösung als von der Arzneistoffkonzentration unabhängige Konstante erwiesen hat (8), können hydrotrope Stoffe das Brechungsinkrement vermindern.

Propandiol-1,2		Nicotinamid	
c [Mol/l]	dn/dc [ml/g]	c [Mol/l]	dn/dc [ml/g]
0	0,214	0,1	0,213
1	0,210	0,2	0,210
2	0,203	0,3	0,209
3	0,198	0,4	0,207

Tab. 25 Einfluß von hydrotropen Stoffen auf das Brechungsinkrement von Flupenthixol-di HCl (Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154)

Wie aus Tab. 25 zu entnehmen ist, wird das Brechungsinkrement von Flupenthixol-di HCl durch steigende Konzentrationen an Propandiol-1,2 und Nicotinamid deutlich erniedrigt. Vergleichbare Tendenzen ergaben sich bei weiteren Arzneistoffen.

Um die Eichung des Gerätes zu überprüfen, wurden die Brechungsinkremente von Natriumlaurylsulfat in Wasser und von Doxepin-HCl in 0,9%iger NaCl-Lösung bestimmt. Die nach dreimaliger Messung erhaltenen Mittelwerte $dn/dc = 0,120$ und $0,249$ zeigten sehr gute Übereintimmung mit den Literaturwerten von $0,121$ (102) und $0,251$ (8).

2.3 Messung der Trübung

Geräte und Materialien

Light Scattering Photometer, Typ BP-3000-D; Fa. Virtis Company Inc., New York, U.S.A.

Küvetten aus optischem Spezialglas (24 x 24 mm); Fa. Hellma, Müllheim

x/t-Schreiber, Typ Omniscrite; Fa. Houston Instruments, Houston, U.S.A.

Cellulosenitratfilter (Porenweite $0,2 \mu\text{m}$), Fa. Sartorius GmbH, Göttingen

Meßtemperatur: $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Das Streulichtphotometer hat folgendes Bauprinzip: Aus dem Emissionsspektrum einer Quecksilberhochdrucklampe wird mit Hilfe eines monochromatischen Filters Licht der Wellenlänge 436 nm ausgefiltert. Durch ein spezielles System von Linsen und Blenden wird ein weitgehend paralleles Lichtbündel erzeugt, welches im rechten Winkel auf die Küvette trifft. Das von der Probe ausgehende Streulicht gelangt auf die Photokathode eines Sekundärelektronenvervielfachers und wird vom angeschlossenen x/t-Schreiber registriert. Gleichzeitig wird der Primärstrahl von einem Lichtfängerrohr vollständig absorbiert. Die Anordnung von Meßzelle und Photokathode auf einem drehbaren Teller ermöglicht eine Messung der Streustrahlung in jeder beliebigen Winkelposition.

Die Trübung einer Lösung wird aus dem Quotienten der Streulichtintensität im Winkel von 90° und der Intensität des Primärstrahls bei Winkelstellung 0° errechnet.

Da es zur Messung des Primärlichtes erforderlich ist, dessen Intensität möglichst weitgehend an diejenige des Streulichtes anzunähern, sind zwischen der Lichtquelle und der Meßkammer 4 frei kombinierbare Neutralglasfilter mit Durchlässigkeiten von etwa 50, 25, 12 und 6% angeordnet. Ein weiteres Filter ist auf dem Drehteller angebracht. Die Lichtintensität kann so von 100 bis auf etwa 0,001% vermindert werden.

Die Berechnung der Trübung erfolgt nach der Gleichung (103):

$$\tau = \left(\frac{16 \text{ TD}}{3 \cdot 1,049 \cdot h} \right) \cdot [n^2 \cdot (R_w/R_c)] \cdot [a \cdot F \cdot (G_{90}/G_0)] [\text{cm}^{-1}]$$

TD = Korrekturfaktor zum Vergleichsopalglasstandard

h = Breite des Primärstrahles (1,20 cm)

n = Brechungsindex der Lösung

R_w/R_c = Korrekturfaktor für unvollständige Kompensation
von Brechungseffekten; entfällt bei Verwendung
von Küvetten kleiner als 30 x 30 mm

a = Faktor des Arbeitsstandards

F = Produkt aus den Durchlässigkeiten der im Strahlen-
gang befindlichen Neutralglasfilter

G_{90} = Streulichtintensität im Winkel von 90°

G_0 = Primärlichtintensität im Winkel von 0°

Zur Überprüfung des Gerätes wurde die Durchlässigkeit der vier Neutralglasfilter in regelmäßigen Abständen bestimmt sowie mit Hilfe des Opalglasstandards der Faktor des Arbeitsstandards ermittelt.

Ferner wurde die Trübung von Tetrachlorkohlenstoff gemessen. Der dabei erhaltene Wert von $2,52 \cdot 10^{-4} [\text{cm}^{-1}]$ stimmte mit den Literaturwerten gut überein (8,104,105).

Durchführung der Messungen

Zur Ermittlung der Trübungskurve wurden Konzentrationsreihen mit jeweils 2 submizellaren und 5 mizellaren Konzentrationen, die etwa um das 3-10fache oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentrationen lagen, hergestellt. Zur Gleichgewichtseinstellung wurden die fertigen Lösungen vor der Messung mindestens 15 h unter Lichtschutz bei 20°C gelagert.

Partikuläre Verunreinigungen können die Genauigkeit von Trübungsmessungen erheblich beeinträchtigen (102). Aus diesem Grunde wurden alle Lösungen mit einer Hamiltonspritze durch Membranfilter der Porenweite 0,65 µm direkt in die sorgfältig gereinigten Küvetten filtriert. Die ersten 10 ml dienten der Sättigung des Filters und zum Ausspülen der Küvetten.

Auswertung der Ergebnisse

Die Berechnung der Mizellgewichte erfolgte nach der von DEBYE (106) für Kolloidelektrolyte angegebenen Beziehung:

$$\frac{H \cdot (c - c_k)}{\tau - \tau_k} = \frac{1}{M} + 2 \cdot B \cdot c$$

c = Konzentration der Lösung [$\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$]

c_k = Kritische Mizellbildungskonzentration [$\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$]

τ = Trübung der Lösung bei der Konzentration c [cm^{-1}]

τ_k = Trübung der Lösung an der c_k [cm^{-1}]

M = Mizellgewicht [$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$]

B = 2. Virialkoeffizient

H = Konstante, definiert durch die Gleichung

$$H = \frac{32 \cdot \pi^3 \cdot n^2 \left(\frac{n - n_0}{c} \right)^2}{3 \cdot \lambda^4 \cdot N}$$

n = Brechungsindex der Lösung

n_0 = Brechungsindex des Lösungsmittels

λ = Wellenlänge des verwendeten Lichtes [cm]

N = Avogadrosche Zahl ($6,023 \cdot 10^{23}$)

c_k und τ_k werden aus der Beziehung zwischen der Trübung und Konzentration ermittelt. Beide Werte ergeben sich dabei als Schnittpunkt zweier Kurvenverläufe.

Trägt man $H \cdot \frac{c - c_k}{\tau - \tau_k}$ gegen die Konzentration auf, so ergibt sich eine Gerade mit dem Ordinatenabschnitt $b = \frac{1}{M}$ und der Steigung $m = 2 \cdot B$. Der reziproke Wert des Ordinatenabschnitts ist das gesuchte Mizellgewicht (Abb. 45).

Die Anwendung der von DEBYE für nichtionogene Verbindungen entwickelten Gleichungen auf ionogene Mizellen kann, bedingt durch Einflüsse der Ladung und der Gegenionen, zu erniedrigten Mizellgewichten führen. Solche Abweichungen können jedoch durch Zusatz geringer Elektrolytmengen vermieden werden (107, 108).

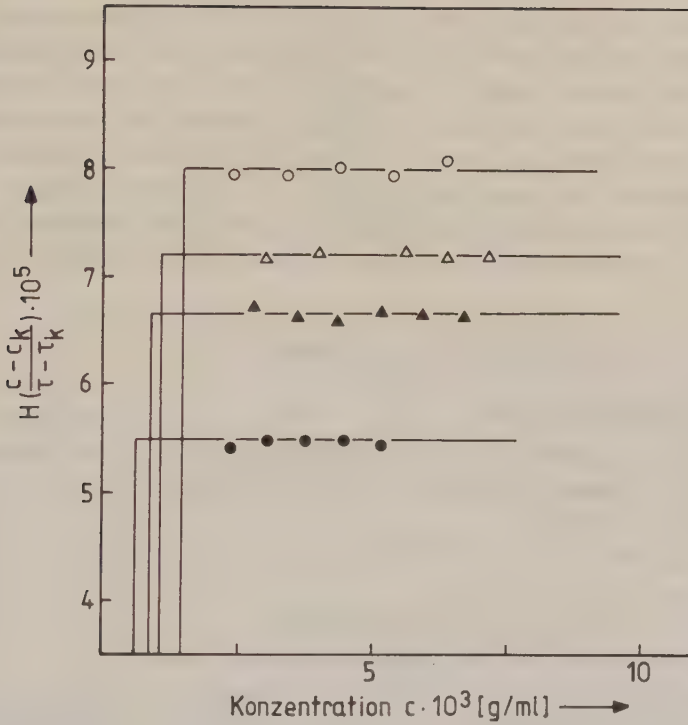


Abb. 45 Einfluß von Propandiol-1,2 auf die Lichtstreuungsfunktion von Flupenthixol-di HCl in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$

- 0 Mol/l Propandiol-1,2
- ▲- 1 Mol/l Propandiol-1,2
- △- 2 Mol/l Propandiol-1,2
- 3 Mol/l Propandiol-1,2

III. Untersuchungen zum Bindungsverhalten

1. Gelchromatographische Messungen

Die Gelchromatographie (Gelfiltration) ist ein chromatographisches Trennverfahren, bei dem gelöste Stoffe vorwiegend nach ihrer Molekülgröße aufgetrennt werden. Moleküle, deren Molekulargewicht oberhalb der Ausschlußgrenze des verwendeten Gels liegt, verteilen sich lediglich im Zwischenkornvolumen und werden entsprechend schnell eluiert. Kleine Moleküle dringen dagegen auch in das innere Volumen des Gelbettes ein, wodurch die Passagegeschwindigkeit deutlich vermindert wird.

1.1 Durchführung der Untersuchungen

Geräte und Materialien

Chromatographiesäule C 16/40 (Innendurchmesser 16 mm, Länge 40 cm) mit Temperiermantel JC 16/40 und Adapter AC 16, Fülltrichter RC 16, Vierwegehahn LV 4, Reservoir R 25, Polyethylenschlauch (Innendurchmesser 1 mm), Sephadex® G-25 Fine (Ausschlußgrenze MG = 5000), Dextranblau 2000 (MG = $2 \cdot 10^6$), Deutsche Pharmacia GmbH, Freiburg, Polycarbonat-Filtrationsgerät mit Celluloseacetatfilter (Porenweite 0,2 μm), Fa. Sartorius GmbH, Göttingen.

Vorbereitung der Säulen

Sephadex® G 25 wurde mit einem Überschuß an destilliertem Wasser versetzt und zur Quellung für etwa 90 Minuten in ein siedendes Wasserbad gestellt. Die Mindestquellzeit für Sephadex® G-25 beträgt nach Angaben des Herstellers im siedenden Wasserbad 1 Stunde und bei Raumtemperatur 3 Stunden (109). Zur Herstellung eines Gelbettes von etwa 30 cm Höhe benötigt man bei der verwendeten Säule ungefähr 12 g trockenes Sephadex® G-25 (109).

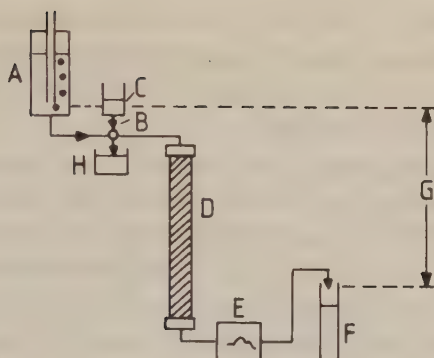


Abb. 46 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

- A) Reservoir (Mariottesche Flasche)
- B) Vierwegehahn
- C) Probengefäß
- D) Gelkolonne
- E) Spektralphotometer
- F) Meßzylinder
- G) Arbeitsdruck
- H) Auffanggefäß für Spülanteile

Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das gequollene Gel aufgeschüttelt und mit Hilfe des Fülltrichters in die Säule eingebracht. Anschließend wurde der zuvor geschlossene Auslaufschlauch sofort geöffnet um eine möglichst gleichmäßige Sedimentation der Gelsuspension zu gewährleisten.

Um beim Auftragen der Proben Verdünnungseffekte sowie ein Aufwirbeln der Gelkörner zu vermeiden, wurde nach erfolgter vollständiger Packung der Auslauf geschlossen und ein Adapter bis unmittelbar auf das obere Ende der Säulenfüllung geschoben.

Zur Äquilibration des Gelbettes wurde die Säule mit etwa 180 ml Elutionsmittel entsprechend dem etwa dreifachen Säulenvolumen beim späteren Arbeitsdruck gespült (109).

Das Elutionsmittel sowie die zur Herstellung der Proben verwendete Pufferlösung wurden jeweils durch Membranfilter der Porenweite $0,2 \mu\text{m}$ filtriert um eine möglichst lange Standzeit der Säulen zu gewährleisten.

Mit Dextranblau 2000 wurde das Volumen der mobilen Phase bestimmt. Gleichzeitig wurde die Qualität der Säulenpackung durch Beobachtung der wandernden Zone kontrolliert. Das Auftragsvolumen betrug $0,5 \text{ ml}$ einer $0,2\%$ igen Lösung von Dextranblau 2000 in $0,2\%$ iger Kochsalzlösung. Bei einwandfreier Packung wandert die blaue Zone mit scharf begrenzter, horizontaler Front (109).

Auftragen der Proben

Durch Umschaltung des Vierwegehahns wurden zunächst einige Milliliter der Probe in das Auffanggefäß geleitet um die Zuleitung und das Ventil zu spülen. Anschließend wurde die zu messende Lösung über den Adapter direkt auf die Säulenfüllung aufgebracht. War die Probe vollständig aufgetragen, wurde der Hahn direkt auf das Elutionsmittelreservoir zurückgeschaltet.

1.2 Bestimmung des mischmizellar gebundenen Anteils

Geräte und Materialien

Chromatographiesäule C 16/40 mit Zubehör wie unter 1.1 beschrieben

Spektralphotometer PMQ III, Fa. Zeiss, Oberkochen

Hitachi Model 100-60, Fa. Hitachi, Japan

Durchflußküvette geschwärzt (Schichttiefe 1 cm , Füllvolumen $80 \mu\text{l}$), Fa. Hellma, Müllheim

x/t-Schreiber, Typ Omniscrite, Fa. Houston Instruments, Houston, U.S.A

Thermostat, Typ NB-S 8, Meßgerätewerk Lauda Dr. R. Wobser KG, Lauda-Königshofen

Meßtemperatur: 20 und $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$

Höhe des Gelbettes: 30 cm

Durchführung der Messungen

Von jedem untersuchten Arzneistoff wurden mehrere Konzentrationen mit einer Lösung von 1% Polysorbat 60 in Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ versetzt. Dabei wurde die Arzneistoffkonzentration so gewählt, daß der freie Anteil nicht über der kritischen Mizellbildungskonzentration lag, da die Arzneistoffmoleküle andernfalls nicht mehr vollständig in das Porenvolumen eindringen können.

Zur Einstellung des mizellaren Gleichgewichts wurden alle Proben mindestens 15 h unter Lichtschutz bei Raumtemperatur und mindestens 1 h bei der jeweiligen Meßtemperatur gelagert.

Von jeder Probe wurden 20 ml auf die Säulenfüllung aufgetragen und mit einer Lösung eluiert, die das Tensid in einer Konzentration enthielt, welche seiner kritischen Mizellbildungskonzentration entsprach. Durch diese Wahl des Elutionsmittels wurde vermieden, daß das Gleichgewicht zwischen mizellarem und monomolekularem Tensidanteil verändert wird und daß der molekulardisperse Anteil als Plateau erscheint, welches die Auswertung des Arzneistoffplateaus beeinträchtigen würde. Aus dem selben Grunde wurden bei Untersuchungen zum Einfluß von Nicotinamid auf die Mischmizellbildung der Probelösung und dem Elutionsmittel jeweils gleiche Konzentrationen dieser Verbindung zugesetzt. Bei der spektralphotometrischen Registrierung der Elutionsdiagramme diente das Elutionsmittel als Vergleichslösung.

Der Arbeitsdruck wurde mit einem Niveauunterschied von etwa 50 cm so gewählt, daß die Durchflußgeschwindigkeit 50 ml/h betrug. Im Eluat erscheint zuerst das mizellare Tensid mit dem gebundenen Anteil, gefolgt von einem Plateau des freien Arzneistoffanteils.

Zur Bestimmung der Konzentration des freien Arzneistoffanteils wurde die vom Schreiber aufgezeichnete Extinktion des Plateaus über eine Eichgerade in die entsprechende Konzentration umgerechnet.

x_i [%] geb. Anteil	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
34,7	- 1,3	1,69
35,5	- 0,5	0,25
36,2	+ 0,2	0,04
37,6	+ 1,6	2,56
34,3	- 1,7	2,89
37,2	+ 1,2	1,44
37,3	+ 1,3	1,69
36,2	+ 0,2	0,04
35,0	- 1,0	1,0
36,0	± 0	± 0
$\sum x_i = 360,0$	$\sum (x_i - \bar{x})_{\text{abs.}}$ = 9,0	$\sum (x_i - \bar{x})^2$ = 11,6

Tab. 26 Statistische Auswertung für die gelchromatographische Bestimmung der Mischmizellbildung von Desipramin-HCl (0,2%) mit Polysorbat 60 (1%) in Acetatpuffer pH 5,0; I = 0,154

Durchschnittswert der Bestimmungen: $\bar{x} = 36,0$

Maximale Abweichung: 4,44%; -4,72%

Durchschnittliche Abweichung: $\delta = 2,50\%$

Standardabweichung: $s = \pm \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} = \pm 1,14$

Relative Standardabweichung: $s_{\text{rel.}} = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}} = \pm 3,15\%$

Bestimmung der Fehlerbreite der Methode

Als Maß für die Fehlerbreite der Methode diene der aus der freien Konzentration berechnete mischmizellar gebundene Anteil (Tab. 26).

Die relative Standardabweichung betrug 3,15%.

Die im Vergleich zu früheren Untersuchungen (3,38) günstigere relative Standardabweichung dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, daß die vorliegenden Messungen nicht in rein wäßriger, sondern in gepufferter Lösung durchgeführt wurden.

2. Untersuchungen mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse

Geräte und Materialien

Zweiteilige, zylinderförmige Dialysezellen aus Glas (Füllvolumen etwa 18 ml, Membranfläche 9,9 cm²)

Rotierende Trommel zur Bewegung der Dialysezellen

Cellulosemembranen (Durchmesser d = 62 mm, Ausschlußgrenze etwa MG = 5000), Fa. Diachema AG, Langnau, Schweiz

Differentialrefraktometer entsprechend dem Gerätetyp Brice-Phoenix BP 2000V⁺)

Spektralphotometer PMQ III, Fa. Zeiss, Oberkochen

Quarzküvetten Schichttiefe 1,0, 0,5 und 0,201 cm, Fa. Hellma, Müllheim

2.1 Beschreibung der Versuchsanordnung

Der Versuchsaufbau entsprach im wesentlichen den Angaben von THOMA, ULLMANN und FICKEL (110). Die Cellulosemembranen wurden zwischen die Planschliffe zweier Zellhälften eingelegt, welche mit vier Spiralfedern zusammengehalten wurden. Eine zusätzliche Abdichtung der Zellen war nicht erforderlich. Geringfügige Volumenverluste in der Größenordnung von 1-2,5% über die gesamte Versuchsdauer wurden durch Wägung der Zellen

⁺) Nachbau des nicht mehr im Handel befindlichen Gerätes durch Ingenieurbüro W. Zinkl GmbH, Wolfratshausen.

unmittelbar nach der Befüllung sowie nach erfolgter Gleichgewichtseinstellung quantitativ bestimmt und in die Berechnung des dialysierten Anteils einbezogen.

Jede Kammer wurde mit 15 ml Hilfsstoff-, Puffer- oder Arzneistofflösung beschickt. Anschließend wurden die Zellen zur Gleichgewichtseinstellung auf der rotierenden Trommel befestigt.

Die Membranen wurden vor ihrer Verwendung jeweils dreimal 20 Minuten in Wasser gespült und mindestens 30 Minuten in Acetatspuffer pH 5,0; $I = 0,154$ äquilibriert.

Am Beispiel von Flupenthixol-di HCl wurde das Sorptionsverhalten der Cellulosemembranen untersucht. Bei Einbringung von unterschiedlichen Arzneistoffkonzentrationen in jeweils eine Zellhälfte ergaben sich nach erfolgter Gleichgewichtseinstellung (40 h) Wiederfindungsraten von über 99%, so daß eine Sorption des Arzneistoffs ausgeschlossen werden kann.

Die Undurchlässigkeit von Cellulosemembranen für mizellare Polyoxyethylenfettsäureester und Polyvinylpyrrolidon wurde bereits mehrfach nachgewiesen (73,111,112). Aus diesem Grunde wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen lediglich die Durchlässigkeit solcher Membranen für Poloxamer 188 überprüft. Die Gehaltsbestimmung dieses Tensids wurde differentialrefraktometrisch über eine Eichgerade vorgenommen.

Nach 65 Stunden wurde bei einer 3%igen Lösung ein dialysierbarer Anteil von 6,4% als Mittelwert aus drei Bestimmungen ermittelt. Eine Verlängerung der Dialysedauer auf 110 Stunden ergab keine signifikante weitere Zunahme.

2.2 Bestimmung des gebundenen Anteils

Zur Untersuchung des Bindungsverhaltens von Flupenthixol-di und Melitracen-HCl wurden für jede Arzneistoffkonzentration zwei Dialysezellen folgendermaßen beschickt: Bei einer Zelle wurden getrennte Lösungen des Arznei- und des Hilfsstoffes in jeweils ein Kompartiment eingebracht, während in der zwei-

ten Zelle eine gemeinsame Lösung beider Verbindungen gegen reine Pufferlösung dialysiert wurde.

Die Gleichgewichtseinstellung wurde als beendet angesehen, wenn die Bestimmung der Arzneistoffkonzentration in den hilfsstofffreien Kompartimenten beider Zellen übereinstimmende Werte ergab. Die Ausgleichszeiten betrugen bei Polysorbat 60 etwa 110 und in Gegenwart von Polyxamer 188 und Polyvinylpyrrolidon ungefähr 90 Stunden.

Um mögliche Verfälschungen aufgrund des DONNAN-Effekts möglichst gering zu halten, wurden nur Arzneistoffkonzentrationen unter 7,5 mmol/l in die Untersuchungen einbezogen.

Die Konzentrationsbestimmung der beiden Arzneistoffe erfolgte spektralphotometrisch durch Messung im Extinktionsmaximum und Ausrechnung über eine Eichgerade. Als Vergleichslösung diente der Inhalt des hilfsstofffreien Kompartiments einer Zelle ohne Arzneistoffzusatz. Soweit eine direkte Messung mit Küvetten der Schichttiefe 1,0 cm nicht möglich war, wurden geeignete Verdünnungen hergestellt oder Küvetten geringerer Schichttiefe eingesetzt.

Auswertung der Ergebnisse

Nach erfolgter Gleichgewichtseinstellung entspricht die in der hilfsstofffreien Zellhälfte ermittelte Arzneistoffkonzentration der Konzentration des freien Anteils c_f in der 2. Kammer. Der gebundene Anteil $c_{geb.}$ ergibt sich damit als Differenz aus der Gesamtkonzentration $c_{ges.}$ und dem doppelten Wert des spektralphotometrisch bestimmten freien Anteils.

IV. Untersuchungen zum Freisetzungsverhalten

1. Festlegung der Versuchsbedingungen

Geräte und Materialien

Dianorm® - Rotationsdialysezelle (Innenvolumen $V = 5$ ml, Membranfläche $a = 11,2$ cm²), Fa. Diachema, Langnau, Schweiz
Cellulosemembranen (Durchmesser $d = 62$ mm, Ausschlußgrenze etwa $MG = 5000$), Fa. Diachema, Langnau, Schweiz
Thermostat, Typ NB-S 8, Meßgerätekwerk Lauda Dr. R. Wobser KG, Lauda - Königshofen
Schlauchpumpe, Typ Favorit 2000, Fa. Heidolph, Kelheim
Rührmotor, Typ RZR 2000 Digital, Fa. Heidolph, Kelheim
Polyethylen- und Silikonschlauch (Innendurchmesser $d = 1$ mm), Deutsche Pharmacia GmbH, Freiburg
Spektralphotometer PMQ III, Fa. Zeiss, Oberkochen
Durchflußküvette geschwärzt (Schichttiefe 1 cm, Füllvolumen 80 µl), Fa. Hellma, Müllheim
x/t-Schreiber, Typ Omniscrite, Fa. Houston Instruments, Houston U.S.A.

Meßtemperatur: 20 und $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$

Die zur Untersuchung des Freisetzungsverhaltens tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika eingesetzte Teflonzelle besteht aus einem äußeren Ring mit einer Gummidichtung an der Innenseite, in den eine Scheibe mit einer zylindrischen Vertiefung an der Unterseite eingepaßt ist. Die vorbehandelte Membran wird bei Versuchsbeginn auf den äußeren Ring aufgelegt. Durch Einsetzen der Scheibe wird die Membran gespannt und zwischen den beiden Zellhälften festgehalten. Die Befüllung der Zelle erfolgt über zwei an der Oberseite angebrachte Bohrungen.

Aus den bereits diskutierten Gründen wurden für die vorliegenden Untersuchungen Cellulosemembranen des gleichen Typs wie bei den Bindungsstudien verwendet. Die Vorbehandlung der Membranen entsprach den unter III.2.1 gemachten Angaben.

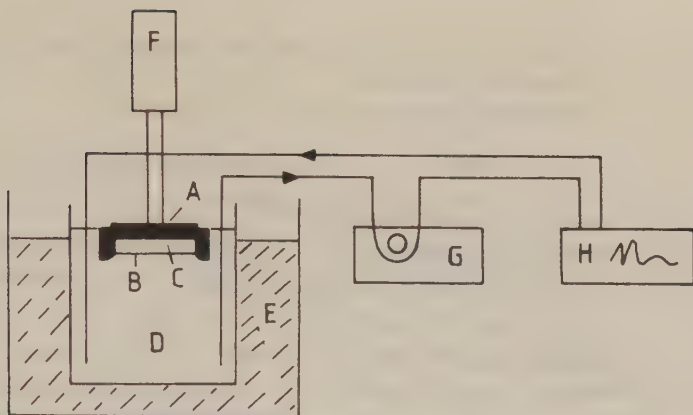


Abb. 47 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

- A) Dialysezelle
- B) Cellulosemembran
- C) Probe
- D) Freisetzungsmedium
- E) Wasserbad des Thermostaten
- F) Rührmotor
- G) Schlauchpumpe
- H) Spektralphotometer mit Schreiber

Vorversuche hatten ergeben, daß sich der diffundierte Arzneistoff ohne Rotation der Dialysezelle im Freisetzungsmedium nur sehr langsam gleichmäßig verteilt, wodurch eine erhebliche Streuung der Meßwerte bedingt war. Am Beispiel von Clomipramin-HCl wurde daher der Einfluß der Drehzahl auf die Diffusionsgeschwindigkeit untersucht.

Wie aus Tab. 27 ersichtlich ist, nimmt die Diffusionsgeschwindigkeit mit steigenden Umdrehungszahlen ab. Dieser zunächst überraschende Befund kann darauf zurückgeführt werden, daß die Probelösung durch die bei höheren Drehzahlen zunehmenden Zentrifugalkräfte immer mehr an der Innenwand der Zelle hochgedrückt, und dadurch die Kontaktfläche zur Membran vermindert wird. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde die Drehzahl

Drehzahl [U/min]	t_{50} [min]
75	33,0
150	41,5
250	46,0

Tab. 27 Einfluß der Drehzahl auf die Halbwertszeit von Clomipramin-HCl
($c = 1,42 \cdot 10^{-2}$ Mol/l; $T = 37^\circ\text{C}$; Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

auf 150 U/min begrenzt, da eine schnellere Freisetzung in einigen Fällen eine zu geringe Differenzierung ermöglichte.

Die Förderleistung der Schlauchpumpe wurde bei allen Messungen konstant gehalten. Der in der Pumpe einliegende Silikon-schlauch wurde in regelmäßigen Abständen gewechselt.

Zur weitgehenden Annäherung an sink-Bedingungen wurde zwischen Probelösung und Freisetzungsmedium ein Volumenverhältnis von 1 : 100 gewählt. Verdunstungsverluste wurden durch Abdeckung des Freisetzungsgefäßes mit einer Polyethylenfolie über die gesamte Versuchsdauer unter 1% gehalten.

2. Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit

Jeweils 3 ml der mizellaren, submizellaren und mischmizellaren Arzneistofflösungen wurden mit Hilfe einer Vollpipette in die Zelle eingebracht. Die fertig befüllte Zelle wurde soweit in das Freisetzungsmedium eingetaucht, daß die Oberkante des äußeren Ringes und die Flüssigkeitsoberfläche auf gleicher Höhe lagen.

Über eine Durchflußküvette wurde die Extinktion des Freisetzungsmediums kontinuierlich gemessen und vom angeschlossenen Schreiber aufgezeichnet. Die jeweilige Konzentration wurde anhand einer Eichgeraden ermittelt, welche durch Umpumpen von Lösungen bekannten Gehalts unter denselben Bedingungen erstellt worden war.

Die erhaltenen Ergebnisse stellen Mittelwerte aus mindestens 2 Messungen dar.

Auswertung der Ergebnisse

Zur Auswertung der erhaltenen Meßergebnisse wurden die prozentual freigesetzte Arzneistoffmenge gegen die Zeit aufgetragen, und die Halbwertszeit (t_{50}) der Freisetzung graphisch ermittelt.

Zur eingehenderen Interpretation der Befunde wurde ferner eine Auswertung nach dem 1. Fickschen Gesetz vorgenommen, das auf den Transport gelöster Substanzen in der folgenden Form angewendet werden kann (80-82):

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D' \cdot A(C_D - C_A)}{X}$$

$\frac{dc}{dt}$ = diffundierter Anteil pro Zeiteinheit

D' = Konstante, bei porösen Membranen abhängig vom Diffusionskoeffizienten des gelösten Stoffs D, sowie von Durchmesser und Art der Poren

A = für die Diffusion verfügbare Fläche

C_D = jeweilige Konzentration im Donorkompartiment

C_A = jeweilige Konzentration im Akzeptorkompartiment

X = Dicke der Membran

Liegen weitgehend sink-Bedingungen vor, so ergibt sich die integrierte Form der obigen Gleichung mit:

$$\log \frac{C_{Dt}}{C_{D0}} = - \frac{D' \cdot A \cdot t}{2,3 \cdot V \cdot X} + \text{Konstante}$$

C_{Dt} = Konzentration im Donorkompartiment zur Zeit t

C_{D0} = Ausgangskonzentration im Donorkompartiment

V = Volumen der Lösung im Donorkompartiment

Für eine bestimmte Versuchsanordnung bei gleichbleibenden Bedingungen sind D' , A , V und X konstant, und es gilt:

$$\log \frac{C_{Dt}}{C_{D0}} = K \cdot t + \text{Konstante}$$

Trägt man den Logarithmus des Konzentrationsquotienten gegen die Zeit auf, ergibt sich im Idealfall eine Gerade deren Steigung die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante darstellt.

Bestimmung der Fehlerbreite der Methode

Zur Beurteilung der Fehlerbreite des vorliegenden Freisetzungsmodells wurde am Beispiel von Flupenthixol-di HCl in Gegenwart von 1% Polysorbat 60 bei etwa halbmaximaler Freigabe der diffundierte Arzneistoffanteil statistisch ausgewertet (Tab. 28).

Die relative Standardabweichung wurde mit 2,72% ermittelt.

x_i [%] geb. Anteil	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
50,6	+ 2,9	8,41
47,8	+ 0,1	0,01
46,6	- 1,1	1,21
47,4	- 0,3	0,09
47,0	- 0,7	0,49
49,2	+ 1,5	2,25
46,4	- 1,3	1,69
48,1	+ 0,4	0,16
46,8	- 0,9	0,81
47,4	- 0,3	0,09
$\sum x_i = 477,3$	$\sum (x_i - \bar{x})_{\text{abs.}}$ = 9,50	$\sum (x_i - \bar{x})^2$ = 15,21

Tab. 28 Statistische Auswertung für die Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit von Flupenthixol-di HCl ($c = 3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l) in Gegenwart von 1% Polysorbat 60 ($t = 6$ h; Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$)

Durchschnittswert der Bestimmungen: $\bar{x} = 47,7$

Maximale Abweichung: 6,08%; -2,7%

Durchschnittliche Abweichung: $\delta = 1,99\%$

Standardabweichung: $s = \pm \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} = \pm 1,30$

Relative Standardabweichung: $s_{\text{rel}} = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}} = \pm 2,72\%$

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Arbeit befaßte sich mit Möglichkeiten zur Beeinflussung des Assoziationsverhaltens tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika unter dem Gesichtspunkt möglicher biopharmazeutischer Nutzenanwendungen.

Im Zusammenhang mit Desaggregierungsversuchen wurden 16 hydrotrope Stoffe durch spektralphotometrische, tensiometrische und streulichtphotometrische Messungen auf ihre Fähigkeit untersucht, das Assoziationsverhalten der Wirkstoffe herabzusetzen. Die erhaltenen Befunde wurden zur chemischen Struktur und physikalisch-chemischen Eigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe in Beziehung gesetzt.

Mittels Gelchromatographie wurden Untersuchungen zur Mischmizellbildung tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika durchgeführt, und das Ausmaß der Bindung unter Berücksichtigung verschiedener Einflußfaktoren ermittelt.

Veränderungen des Diffusionsverhaltens der Arzneistoffe durch desaggregierende Verbindungen und nichtionogene Tenside konnten mit Hilfe eines Freisetzungsmodells nachgewiesen werden.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Die Assoziation von Flupenthixol-di HCl kann durch Zusatz von hydrotropen Stoffen vermindert werden, wobei große Unterschiede der Wirksamkeit der einzelnen Verbindungen bestehen.

Ein- und mehrwertige aliphatische Alkohole wie Ethanol, Propanol-1, Ethandiol, Propandiol-1,2 und Glycerin in einer Konzentration von 2 Mol/l erhöhen die kritische Mizellbildungskonzentration dieses Arzneistoffs auf den 1,2- bis 1,6-fachen Wert.

Eine deutlich stärkere Erhöhung der c_k konnte in Gegenwart von Acetamid, N-Methylacetamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylformamid, N,N-Diethylacetamid, Harnstoff, Urethan und Diethylenglycolmonoethylether nachgewiesen werden.

Eine Konzentration von jeweils 1 Mol/l läßt die c_k von Flupenthixol-di HCl um den Faktor 1,4 - 4,2 ansteigen.

Die stärkste desaggregierende Wirkung wurde bei Verbindungen mit Komplexbildungstendenz gefunden. Im Falle von Nicotinamid und Hydroxyethyltheophyllin wird eine Verdoppelung der kritischen Mizellbildungskonzentration bereits durch Konzentrationen von 0,1 Mol/l erreicht. Der gleiche Anteil an Polyvinylpyrrolidon (bezogen auf das monomere Vinylpyrrolidon) bewirkt eine Erhöhung auf den 1,6-fachen Wert.

2. Anhand von 8 verschiedenen tri- und tetracyclischen Psychopharmaka konnte gezeigt werden, daß das Ausmaß der Desaggregation von der chemischen Struktur der Arzneistoffe erheblich beeinflußt wird. In Gegenwart von 0,1 Mol/l Nicotinamid ergeben sich Faktoren der c_k -Erhöhung zwischen 1,3 bei Maprotilin-HCl und 3,5 bei Chlorprothixen-HCl.

3. Untersuchungen zur Beeinflussung der Mizellgewichte ergaben bei Flupenthixol-di HCl, Clomipramin-HCl und Melitracen-HCl auf Zusatz von jeweils 0,3 Mol/l Nicotinamid Abnahmen um 21,5, 16,1 und 14,0%. Zum Ausmaß der c_k -Erhöhung besteht eine gute Korrelation.

Zwischen zwei verschiedenen hydrotropen Stoffen können dagegen in bezug auf die Beeinflussung des Mizellgewichts und der c_k deutliche Unterschiede bestehen. Das Mizellgewicht von Flupenthixol-di HCl wird beispielsweise durch Konzentrationen von 0,2 Mol/l Nicotinamid oder 1 Mol/l Propandiol-1,2 um jeweils etwa 17% erniedrigt, während die c_k gleichzeitig auf den 3,6- bzw. 1,4-fachen Wert ansteigt.

4. Das nichtionogene Tensid Polyoxyethylen(20)-Sorbitanstearat bindet über Mischmizellen alle untersuchten Arzneistoffe.

In Acetatpuffer pH 5,0; $I = 0,154$ ergaben sich bei einer Arzneistoffkonzentration von jeweils $5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l und einem Tensidanteil von 1% Bindungsraten von 15,0% für Benzocamin-methansulfonat bis zu 85,3% bei Flupenthixol-di HCl. Dabei vermindert sich der prozentual gebundene An-

teil und nähert sich in den meisten Fällen einem gleichbleibenden Wert.

Zwischen der Mischmizellbildung, dem Oberflächendruck sowie dem Verteilungskoeffizienten P^* konnten bei halb-logarithmischer Darstellung lineare Beziehungen nachgewiesen werden.

Änderungen des pH-Wertes beeinflussen die Mischmizellbildung in der Regel nur dann, wenn gleichzeitig der Dissoziationsgrad des Arzneistoffmoleküls verändert wird. Aufgrund einer Erhöhung des pH-Wertes von 3,0 auf 6,5 nimmt der durch 0,25% Polysorbat 60 gebundene Anteil bei Protriptylin-HCl (pK_a 10,71) nur von 12,6 auf 14,9% zu, während im Falle von Clopenthixol-di HCl (pK_a 3,62 und 7,74) unter den gleichen Bedingungen ein Anstieg von 9,4 auf 62,7% eintritt.

Eine Erhöhung der Ionenstärke bis etwa 0,2 hat bei Amtriptylin-HCl eine deutliche Zunahme der Mischmizellbildung zur Folge. Für I-Werte von 0,2 bis 0,6 bleibt die Bindungsrate konstant und nimmt bei höheren Werten aufgrund des Aussalzeffektes nochmals zu.

Ein Zusatz von Nicotinamid führt ebenso wie eine Erhöhung der Temperatur von 20 auf 37°C zu einer Abnahme der Mischmizellbildung. Bei Flupenthixol-di HCl, Protriptylin-HCl und Melitracen-HCl wird die Bindungsrate in Gegenwart von 1% Polysorbat 60 durch 0,1 Mol/l Nicotinamid um 19,0, 40,8 und 30,9% vermindert.

5. Durch Untersuchungen zur kritischen Mischmizellbildungskonzentration konnte nachgewiesen werden, daß teilweise bereits submizellare Tensid- und Arzneistoffkonzentrationen zur Bildung gemischter Assoziate genügen.

Ein Zusatz von 0,17 mg/100 ml an Polysorbat 60 erniedrigt die zur Mizellbildung notwendige Konzentration bei Flupenthixol-di HCl von 9,8 auf $3,35 \cdot 10^{-4}$ Mol/l. Bei einem Tensidanteil von 0,6 mg/100 ml setzt die Assoziation schließlich schon bei einer Arzneistoffkonzentration ein, die 40 mal niedriger liegt, als die ursprüngliche kritische Mizellbildungskonzentration.

Im Gegensatz dazu erfolgt bei Noxutilin- und Nortriptylin-HCl lediglich ein Einbau von Arzneistoffmolekülen in bereits vorhandene Mizellen des nichtionogenen Tensids.

6. Am Beispiel von 4 Polyoxyethylenfettsäureestern und 3 Polyoxyethylensorbitanfettsäureestern konnte gezeigt werden, daß die Bindungsaffinität homologer Tenside durch eine Verlängerung der Polyoxyethylenkette und eine Verkürzung der Fettsäure vermindert wird. Dabei besteht eine lineare Beziehung zwischen den prozentual gebundenen Anteilen und dem HLB-Wert.
7. Ein anderes Bindungsverhalten konnte bei Poloxamer 188 und Polyvinylpyrrolidon K 25 nachgewiesen werden. Bei beiden Verbindungen ist der prozentual gebundene Anteil unterhalb der c_k des Arzneistoffes jeweils konstant. Der Quotient aus der Gesamtkonzentration und dem ungebundenen Anteil des Arzneistoffes ist der eingesetzten Hilfsstoffkonzentration proportional.

Für Desipramin-, Amitriptylin- und Melitracen-HCl wurden bei Konzentrationen von jeweils 100 mg/100 ml in Gegenwart von 1% Poloxamer 188 Bindungsraten von 12,1, 10,9 und 10,3% ermittelt. Durch die gleiche Konzentration an Polyvinylpyrrolidon wurden 8,5, 9,7 und 11,4% dieser Arzneistoffe gebunden.

8. Vergleichende Untersuchungen mittels Gleichgewichtsdialyse und Gelchromatographie führten zu dem Ergebnis, daß beide Verfahren zur Bestimmung des Bindungsverhaltens tri- und tetracyclischer Antidepressiva und Neuroleptika gegenüber nichtionogenen Tensiden und Polyvinylpyrrolidon gleichermaßen geeignet sind.
9. Die Diffusion von Flupenthixol-di HCl, Clomipramin- und Melitracen-HCl durch Cellophanmembranen wird durch Kolloidassoziation in unterschiedlicher Weise beeinflusst.

Bei einer Flupenthixol-Konzentration von $1,58 \cdot 10^{-2}$ wird verglichen mit submizellaren Konzentrationen der 5-fache Zeitraum zur halbmaximalen Freisetzung benötigt, während

bei Clomipramin- und Melitracen-HCl auch etwa doppelt so hohe Konzentrationen nur eine Verlängerung um 42,3 und 22,1% bewirken.

Durch eine Erniedrigung der Temperatur von 37 auf 20°C wird die Halbwertszeit der Freisetzung t_{50} im submizellaren Konzentrationsbereich von Flupenthixol-di HCl etwa um 40% verlängert, wogegen bei mizellaren Konzentrationen im Mittel eine Verdoppelung eintritt.

10. Durch Zusatz von Propandiol-1,2 in einer Konzentration von 1 Mol/l wird die assoziationsbedingte Verlängerung der Halbwertszeit bei einer Flupenthixol-Konzentration von $3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l um etwa 68% vermindert. Für monomer vorliegende Arzneistoffmoleküle ergibt sich unter den gleichen Bedingungen eine Zunahme der t_{50} um 16%.

Das Ausmaß der Beschleunigung nimmt im mizellaren Konzentrationsbereich mit steigenden Arznei- und Hilfsstoffkonzentrationen jeweils ab.

Zwischen der Freisetzungsbeschleunigung und der Erniedrigung des Mizellgewichts durch Propandiol-1,2 besteht eine lineare Beziehung.

11. In Gegenwart von 2% Polysorbat 60 erhöht sich die Halbwertszeit bezogen auf den in reiner Pufferlösung bestimmten Wert bei Flupenthixol-di HCl um das 8,5-fache, nimmt jedoch bei Clomipramin- und Melitracen-HCl nur um den Faktor 1,7 bzw. 2,1 zu.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Bindungsuntersuchungen nimmt die Freisetzungsverzögerung bei Flupenthixol-di HCl mit steigenden Arzneistoffkonzentrationen ab und wird bei Clomipramin- und Melitracen-HCl geringfügig erhöht.

Wird statt Polysorbat 60 das schwächer bindende Polyoxyethylen(40)-glycerinricinoleat eingesetzt, wird auch die Freisetzung weniger stark verzögert.

Durch eine Erniedrigung der Temperatur von 37 auf 20°C wird die t_{50} bei Flupenthixol-di HCl in etwa verdoppelt.

E. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) ATTWOOD, D., A.T. FLORENCE und J.M.N. GILLAN
J. Pharm. Sci. 63, 998 (1974)
- (2) THOMA, K. und C.-D. HERZFELDT
Veröffentlichung in Vorbereitung
- (3) THOMA, K. und F.R. KASPER
Veröffentlichung in Vorbereitung
- (4) THOMA, K. und K. ALBERT
Pharmazie 38, 697 u. 807 (1983)
- (5) THOMA, K. und K. ALBERT
Pharm. Acta Helv. 54, 324 (1979)
- (6) THOMA, K. und K. ALBERT
Pharm. Acta Helv. 54, 330 (1979)
- (7) THOMA, K. und K. ALBERT
Pharm. Acta Helv. 55, 8 (1980)
- (8) THOMA, K. und K. ALBERT
Pharm. Acta Helv. 55, 146 (1980)
- (9) SCHICK, M.J.
Nonionic Surfactants, Marcel Dekker, New York 1967
- (10) ELWORTHY, P.H., A.T. FLORENCE und C.B. MCFARLANE
Solubilization by Surface-Active Agents, Chapman and Hall, London 1968
- (11) ATTWOOD, D. und A.T. FLORENCE
Surfactant Systems - Their Chemistry, Pharmacy and Biology, Chapman and Hall, London-New York 1983
- (12) MCDONALD, C.
J. Pharm. Pharmacol. 22, 148 (1970)
- (13) HÜTTENRAUCH, R. und S. FRICKE
Pharmazie 38, 129 (1983)
- (14) THOMA, K. und M. ARNING
Arch. Pharm. 309, 865 (1976)
- (15) THOMA, K. und E. SIEMER
Pharm. Acta Helv. 51, 59 (1976)

- (16) THOMA, K. und H. STUMPF
Pharm. Acta Helv. 52, 197 (1977)
- (17) THOMA, K. und D. STEINBACH
Pharm. Ind. 38, 1005 (1976)
- (18) BROSIOWSKI, G., M. ROHR und G. LEHMANN
fette, seifen, anstrichmittel 75, 335 (1973)
- (19) WEINER, N.D. und G.L. FLYNN
Chem. Pharm. Bull. 22, 2480 (1974)
- (20) SCHWUGER, M.J.
Chemiker-Zeitung 96, 248 (1970)
- (21) EMERSON, M.F. und A. HOLTZER
J. Phys. Chem. 71, 3320 (1967)
- (22) MARSZALL, L.
Tenside Detergents 16, 303 (1979)
- (23) HÜTTENRAUCH, R.
Acta Pharm. Technol. 30, 181 (1984)
- (24) THAKKAR, A.L., W.L. WILHAM und P.V. DEMARCO
J. Pharm. Sci. 59, 281 (1970)
- (25) BIRDI, K.S., S. BACKLUND, K. SØRENSEN und T. KARG
J. Colloid Interf. Sci. 66, 118 (1978)
- (26) HÜTTENRAUCH, R. und S. FRICKE
Pharmazie 37, 720 (1982)
- (27) UEBERREITER, K.
Colloid & Polymer Sci. 260, 37 (1982)
- (28) FAWZI, M.B., E. DAVISON und M.S. TUTE
J. Pharm. Sci. 69, 104 (1980)
- (29) AMMAR, H.O., A.G. MATTHA, S.A. EL NAHHAS und M.A. KASSEM
Pharm. Acta Helv. 58, 23 (1983)
- (30) KEIPERT, S., J. BECKER und R. VOIGT
Pharmazie 31, 296 (1976)
- (31) DUFF, D.G. und C.H. GILES
J. Colloid Interf. Sci. 41, 407 (1972)

- (32) HUISMAN, H.F.
Proc. Kon. Ned. Akad. van Wetensch. B67, 367 (1964)
- (33) YALKOWSKY, S.H. (ed.)
Techniques of Solubilization of Drugs, Marcel Dekker,
New York, Basel 1981
- (34) THOMA, K.
Arch. Pharm. 300, 31 (1967)
- (35) THOMA, K. und K. WILL
Pharm. Ztg. 120, 1013 (1975)
- (36) THOMA, K. und K. WILL
Pharm. Ztg. 120, 1158 (1975)
- (37) THOMA, K. und K. WILL
Pharm. Ztg. 120, 1226 (1975)
- (38) THOMA, K. und E. SIEMER
Pharm. Ind. 38, 193 (1976)
- (39) HURWITZ, A.R., P.P. DELUCA und H.B. KOSTENBAUDER
J. Pharm. Sci. 52, 893 (1963)
- (40) NGUYEN, D.P. und J. PAIEMENT
Can. J. Pharm. Sci. 8, 130 (1973)
- (41) SCATCHARD, G.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)
- (42) CHAMBLISS, W.G., R.W. CLEARY, R. FISCHER, A.B. JONES,
P. SKIERKOWSKI, W. NICHOLAS und A.H. KIBBE
J. Pharm. Sci. 70, 1248 (1981)
- (43) SCHICK, M.J. und D.J. MANNING
J. Am. Oil Chem. Soc. 43, 133 (1966)
- (44) THOMA, K., E. ULLMANN und L. PATT
Tenside Detergents 15, 9 (1978)
- (45) SCHOTT, H. und S.K. HAN
J. Pharm. Sci. 65, 975 (1976)
- (46) SHINODA, K., T. NAKAGAWA, B.-I. TAMAMUSHI und T. ISEMURA
Colloidal Surfactants, Academic Press, New York, London
1963

- (47) OSIPOV, L., F.D. SNELL und J. NICKSON
in "Surface Activity": Proceedings of the 2nd International Congress of Surface Activity (J.H. Schulman ed.)
Academic Press, New York 1958
- (48) DEBYE, P.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 575 (1949)
- (49) THOMA, K. und K. ALBERT
Pharm. Acta Helv. 56, 69 (1981)
- (50) MACLAY, W.N.
J. Colloid Sci. 11, 272 (1956)
- (51) Katalog Pharmazeutischer Hilfsstoffe
Copyright by Ciba-Geigy AG, F. Hoffmann-La Roche AG und Sandoz AG, Basel 1974, Vertrieb: APV-Mainz
- (52) RASSING, J. und D. ATTWOOD
Int. J. Pharm. 13, 47 (1983)
- (53) MCDONALD, C. und C.K. WONG
Aust. J. Pharm. Sci. 6, 85 (1977)
- (54) SCHMOLKA, I.R.
J. Amer. Oil Chem. Soc. 54, 110 (1977)
- (55) PRASAD, K.N., T.T. LUONG, A.T. FLORENCE, J. PARIS, C. VAUTION, M. SEILLER und F. PUISIEUX
J. Colloid Interf. Sci. 69, 225 (1979)
- (56) AL-SADDEN, A.A., T.L. WHATELEY und A.T. FLORENCE
J. Colloid Interf. Sci. 90, 303 (1982)
- (57) FRÖMMING, K.-H. und G.M. GHALY
Pharm. Ind. 43, 371 (1981)
- (58) FIEDLER, H.P.
Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor, Aulendorf 1981
- (59) THOMA, K., E. ULLMANN und P. MOHRSCHULZ
Arch. Pharm. 311, 205 (1978)
- (60) VOIGT, R., H.-H. SCHULTZE und S. KEIPERT
Pharmazie 31, 863 (1976)
- (61) KEIPERT, S., J. BECKER, H.-H. SCHULTZE und R. VOIGT
Pharmazie 28, 145 (1973)

- (62) RICHTER, B., H. FLORSTEDT, R. VOIGT und M. BORNSCHEIN
Pharmazie 27, 589 (1972)
- (63) THOMA, K. und K. WILL
Pharm. Ztg. 120, 1505 (1975)
- (64) ENEVER, R.P., A. LI WAN PO und E. SHOTTON
J. Pharm. Sci. 68, 169 (1979)
- (65) SCHNEIDER, G.F.
Acta pharm. technol. 25, 153 (1979)
- (66) FLORENCE, A.T.
in "Micellization, Solubilization and Microemulsions"
(ed. K.L. Mittal) Plenum Press New York 1977
- (67) KIMURA, T., H. SEZAKI und K. KAKEMI
Chem. Pharm. Bull. 20, 1656 (1972)
- (68) NAKANO, M.
J. Pharm. Sci. 60, 571 (1971)
- (69) LEVY, G., K.E. MILLER und R.H. REUNING
J. Pharm. Sci. 55, 395 (1966)
- (70) FLORENCE, A.T. und J.M.N. GILLAN
Pestic. Sci. 6, 429 (1975)
- (71) FLORENCE, A.T. und J.M.N. GILLAN
J. Pharm. Pharmacol. 27, 152 (1975)
- (72) WALTERS, K.A., P.H. DUGARD und A.T. FLORENCE
Int. J. Pharm. 10, 153 (1982)
- (73) BORNSCHEIN, M., R. VOIGT und H. FLORSTEDT
Pharmazie 28, 755 (1973)
- (74) MUKERJEE, P.
J. Pharm. Sci. 63, 972 (1974)
- (75) MUKERJEE, P.
J. Phys. Chem. 76, 565 (1972)
- (76) LIST, P.H.
Arzneiformenlehre, 3. Auflage, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1982

- (77) VOIGT, R., C. GULDE und C. FECHNER
Pharmazie 33, 732 (1978)
- (78) VOIGT, R., S. ZSCHOCHE und M. BORNSCHEIN
Pharmazie 31, 877 (1976)
- (79) THOMA, K. und M. ARNING
Arch. Pharm. 309, 851 (1976)
- (80) KOSTENBAUDER, H.B., H.G. BOXENBAUM und P.P. DELUCA
J. Pharm. Sci. 58, 753 (1969)
- (81) WITHINGTON, R. und J.H. COLLETT
J. Pharm. Pharmacol. 25, 273 (1972)
- (82) BOTTARI, F., G. DI COLO, E. NANNIPIERI, M.F. SAETTONE
und M.F. SERAFINI
J. Pharm. Sci. 64, 946 (1974)
- (83) MEIER, J., H. RETTIG und H. HESS
Biopharmazie, Theorie und Praxis der Pharmakokinetik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1981
- (84) MOLNAR, G. und R.N. GUPTA
Biopharmaceutics & Drug Disposition 1, 283 (1980)
- (85) PFEIFER, S.
Biotransformation von Arzneimitteln, Verlag Chemie,
Weinheim, Dearfield Beach, Basel 1981
- (86) JØRGENSEN, A.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 18, 355 (1980)
- (87) JØRGENSEN, A., J. ANDERSEN, N. BJØRNDAL, S.J. DENCKER,
L. LUNDIN und U. MALM
Psychopharmacology 77, 58 (1982)
- (88) JØRGENSEN, A. und K.F. OVERØ
Acta Psychiatrica Scandinavica 61, 41 (1980)
- (89) HOWARD, J.R. und J. HADGRAFT
Int. J. Pharm. 16, 31 (1983)
- (90) KOBAYASHI, H., T.-C. PENG, M. FUJIKAWA, S. MURANISHI
und H. SEZAKI
Chem. Pharm. Bull. 24, 2383 (1976)

- (91) KOBAYASHI, H., T. NISHIMURA, K. OKUMURA, S. MURANISHI
und H. SEZAKI
J. Pharm. Sci. 63, 580 (1974)
- (92) KOBAYASHI, H., T.-C. PENG, R. KAWAMURA, S. MURANISHI
und H. SEZAKI
Chem. Pharm. Bull. 25, 569 (1977)
- (93) SCHREIER, H. und M. RAEDER-SCHIKORR
Pharmazie in Unserer Zeit 11, 103 (1982)
- (94) KLEVENS, H.B.
Chem. Rev. 47, 1 (1950)
- (95) THOMA, K. und H. STUMPF
Pharm. Acta Helv. 52, 188 (1977)
- (96) THOMA, K., E. ULLMANN und L. PATT
Tenside Detergents 14, 266 (1977)
- (97) FLORENCE, A.T.
J. Pharm. Pharmacol. 22, 265 (1970)
- (98) LECOMTE DU NOUY, P.
J. Gen. Physiol. 1, 521 (1919)
- (99) DEBYE, P.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 575 (1949)
- (100) ABBE-Refraktometer
Gebrauchsanleitung, Fa. Carl Zeiss AG, Oberkochen
- (101) BRICE-PHOENIX Differentialrefraktometer
Operation Manual, Phoenix Precision Instrument Company,
Philadelphia U.S.A.
- (102) MYSELS, K.J. und L.H. PRINCEN
J. Phys. Chem. 63, 1696 (1959)
- (103) VIRTIS COMPANY INC.
Light Scattering Photometer, Operator's Instruction
Manual, New York, U.S.A.
- (104) CHANG, Y. und J.R. CARDINAL
J. Pharm. Sci. 67, 174 (1978)
- (105) COUMOU, D.J.
J. Colloid Sci. 15, 408 (1960)

- (106) DEBYE, P.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 575 (1947)
- (107) HUTCHINSON, E.
J. Colloid Sci. 9, 191 (1954)
- (108) MYSELS, K.J.
J. Colloid Sci. 10, 507 (1955)
- (109) PHARMACIA FINE CHEMICALS
Gel filtration, theory and practice, Uppsala, Schweden
1981
- (110) THOMA, K., E. ULLMANN und O. FICKEL
Arch. Pharm. 303, 297 (1970)
- (111) MOHRSCHULZ, P.
Dissertation, München 1969
- (112) IKEDA, K., K. KATO und T. TUKAMOTO
Chem. Pharm. Bull. 19, 2510 (1971)
- (113) RAUEN, H.M.
Biochemisches Taschenbuch 2. Teil, Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1964

LEBENS LAUF

Christoph Hermann Günther
v. Stein

geboren am 08.07.56 in Marktober-
dorf als Sohn des Fabrikationslei-
ters Bernd v. Stein und seiner Ehe-
frau Elisabeth, geb. Schmitt

Schulbildung:

1962 - 1966 Volksschulen in Biessen-
hofen und Bad Wurzach
1966 - 1974 Humanistisches Gymnasium
Salvatorkolleg Bad Wurzach
Abitur am 24.06.74

Wehrdienst:

Januar - März 1975 in Murnau

Berufsausbildung:

Studium der Pharmazie:

SS 1975 - SS 1978 an der Ludwig-Maxi-
milians-Universität in München

Praktische Ausbildung:

November 1978 - April 1979 in der
Mozart-Apotheke in München
Mai - Oktober 1979 in der Pettenko-
fer Apotheke in München
November 1978 - März 1979 sowie Mai -
Juli 1979 am Institut für Pharmazie
und Lebensmittelchemie der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Approbation als Apotheker: 5.2.1980

Wissenschaftliche

Tätigkeit:

Mai 1980 - Juli 1984 unter Anleitung
von Herrn Prof. Dr. K. Thoma

Berufliche Tätigkeit:

April 1980 - Juli 1984 teilzeit- und
vollbeschäftigte wissenschaftliche
Hilfskraft am Lehrstuhl für Pharma-
zeutische Technologie der Ludwig-
Maximilians-Universität München
seit August 1984 beschäftigt beim
Städtischen Krankenhaus München
Bogenhausen

difo
druck

laubanger 15
9600 bamberg
tel.: 0951/6 4321